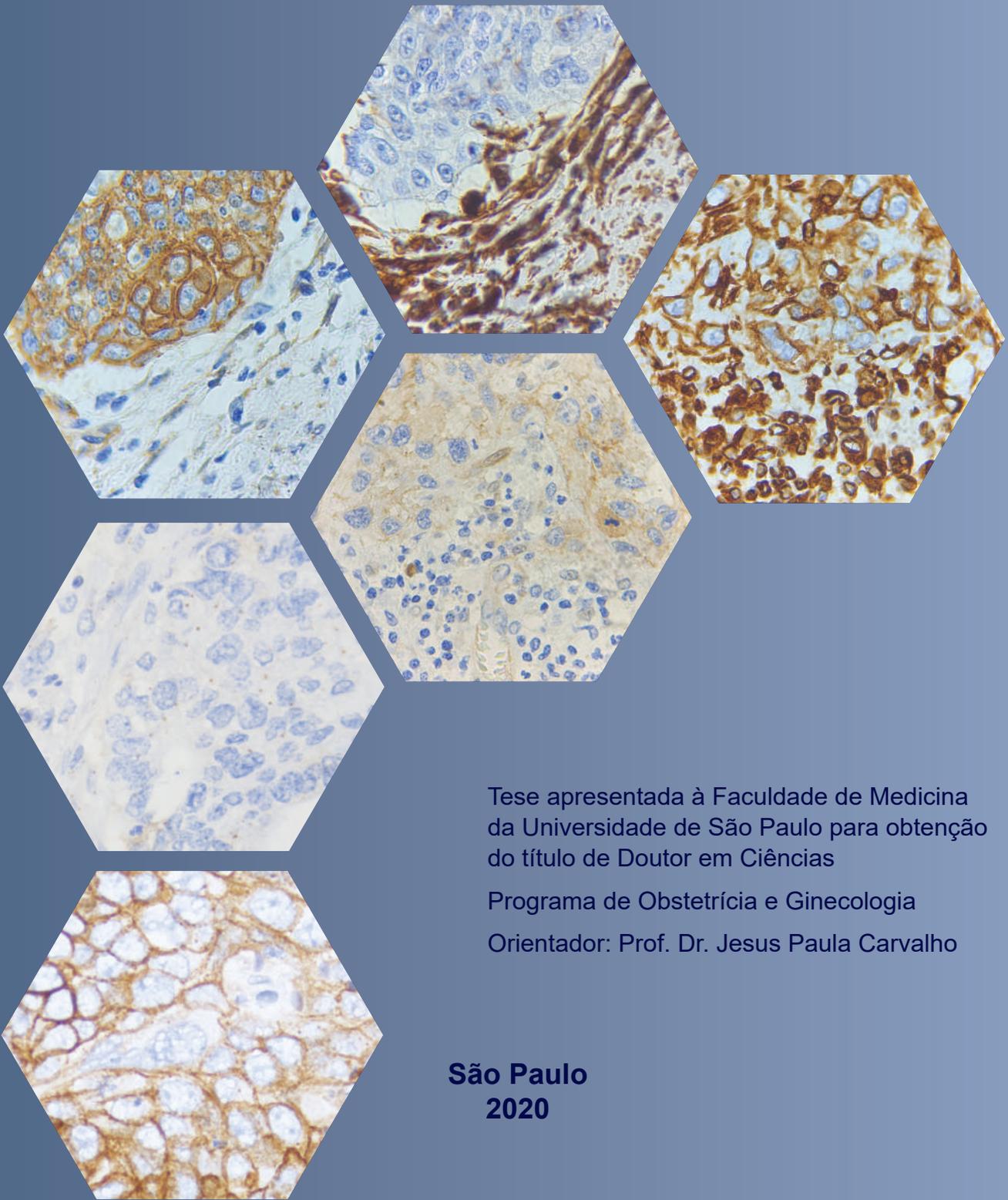


JOÃO PAULO MANCUSI DE CARVALHO

Papel da expressão imunohistoquímica das moléculas de adesão catenina-beta, e-caderina, L1CAM, e da expressão de vimentina, no risco de comprometimento linfonodal no câncer do colo do útero



Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Jesus Paula Carvalho

**São Paulo
2020**

JOÃO PAULO MANCUSI DE CARVALHO

**Papel da expressão imunoistoquímica das moléculas
de adesão catenina-beta, e-caderina, L1CAM, e da
expressão de vimentina, no risco de comprometimento
linfonodal no câncer do colo do útero**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Jesus Paula Carvalho

**SÃO PAULO
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, João Paulo Mancusi de

Papel da expressão imunistoquímica das moléculas de adesão catenina-beta, e-caderina, L1CAM, e da expressão de vimentina, no risco de comprometimento linfonodal no câncer do colo do útero / João Paulo Mancusi de Carvalho -- São Paulo, 2020.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Jesus Paula Carvalho.

Descritores: 1.Moléculas de adesão celular 2.Beta-catenina 3. Caderinas
4.Vimentina 5. Molécula L1 de adesão de célula nervosa 6.Metástase linfática
7.Neoplasias do colo do útero 8.Transição epitelial-mesenquimal 9.Antígeno ki-
67 10.Linfócitos do interstício tumoral 11.Invasão angiolímfática

USP/FM/DBD-129/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Trem Bala

*Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu
Não é sobre correr contra o tempo pra ter sempre mais
Porque quando menos se espera a vida já ficou pra trás
Segura teu filho no colo
Sorria e abrace teus pais enquanto estão aqui
Que a vida é trem-bala, parceiro
E a gente é só passageiro prestes a partir*

Ana Vilela

Dedico esta tese

A minha mãe, Maria Helena, uma mulher a frente do seu tempo, com dedicação irrestrita à medicina e suas pacientes. Sempre foi meu modelo dentro da medicina, com grandes qualidades técnicas aliadas a compaixão e caridade.

Ao meu pai, Antonio José, meu exemplo. Com ele aprendi os valores que pautam minha vida hoje. Espero ser merecedor de todo o esforço dedicado na minha criação.

A minha esposa, Carolina, meu porto seguro. Por todo amor dedicado a mim e aos nossos filhos, em todos os momentos em que estive ausente, durante a elaboração desta tese. Por me presentear essa família maravilhosa e me fazer feliz.

Aos meus filhos Antonio e Fernanda, razões da minha vida. Que um dia eles possam se orgulhar da trajetória do pai assim como eu me orgulho da trajetória dos meus.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Edmund Chada Baracat. Proessor Titular da Ginecologia por ter me acolhido na instituição, por comandar brilhantemente a disciplina e a pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Jesus Paula Carvalho. Professor livre-docente da Universidade de São Paulo (USP) e chefe do Setor de Ginecologia do ICESP, meu orientador, por ter acreditado no meu potencial ao me aceitar como aluno de pós graduação. O professor foi paciente com meus erros, entendeu minhas limitações e elogiou meus acertos. Lidera o time do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) pelo exemplo, extraindo o melhor de cada um da equipe. Sem ele não teria sido possível concluir este trabalho.

A Profa. Dra. Filomena Marino Carvalho. Professora da Faculdade de Medicina da USP. Mentora deste estudo, que foi genial em suas orientações e ofereceu estimada colaboração no artigo publicado.

Ao Dr. Rafel Calil Salim. Ex-patologista do ICESP, pela brilhante interpretação das lâminas, e dedicação abnegada ao estudo. Durante as várias horas em que passamos juntos na sala da Profa. Filomena pude conhecer esse ser humano incrível, que possui qualidades pessoais muito além do vasto conhecimento de patologia. Tornou-se um verdadeiro amigo.

A Dra. Maria Luiza Nogueira Dias Genta. Autora do projeto original do qual esta tese foi um sub projeto, por me ceder todo seu banco de dados e pelo ombro amigo nos momentos de dificuldade.

Aos Professores Doutores: Jorge Milhem Haddad, Neila Maria de Gois Speck e Sérgio Podgaec, pelas valiosas orientações na banca de qualificação.

Aos Doutores: José Carlos Sadalla e Cristina Anton, colegas de cirurgia nas quartas feiras, que muitas vezes trabalharam dobrado para me ceder tempo para realização dessa tese.

Aos Doutores: Altamiro Ribeiro Dias Junior, Marcia Pereira Araujo, Dariane Sampaio Alves Morales Piato, Giovanni Miglino Suáres, Alexandre Silva e Silva, Rodrigo Pinto Fernandes e André Lopes de Farias e Silva, membros da Equipe de Ginecologia do ICESP, pelo convívio e aprendizado diário.

Aos Doutores: Fernando de Souza Nóbrega e Lígia Pizzinatto Micelli, que acompanharam meu ambulatório no ICESP durante a realização deste estudo e me permitiram ter tempo para a realização deste trabalho além de ajudarem na coleta dos dados.

Aos Doutores: Maria Beatriz Sartor de Faria Rosa, Larissa Souza Sandon, Antonio Valderico de Moraes Junior, Rodolpho Truffa Kleine, Daniel Zamudio Igami, Eric Mayerhoff, Martina Wagner, André Luis Costa Ennes, Joana Filipa Nunes Curado, Marilia Albanezi Bertolazzi, residentes de Ginecologia Oncológica do ICESP, durante o período do estudo, pela ajuda na coleta de dados e realização do estudo.

Aos Doutores: Nathália Macerox Ortolan, Fernanda Brieze Casentini, Mario Vitor Caldeira Pagotto, ex-residentes de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, os quais pude orientar a monografia e me ajudaram na coleta de dados e realização do estudo.

Ao Dr. Marcelo Nunes dos Santos, atual Coordenador do Pronto-Socorro de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital São Luiz Itaim, um irmão que a vida me brindou, pela ajuda com as pacientes do consultório.

A Sra. Maria Helena Vargas, pela ajuda com a adequação científica e diagramação da tese.

A Dra. Rossana Verónica Mendoza López, pela ajuda com a análise estatística.

Ao Sr. Paulo Eduardo de Carvalho Pinto, pela ajuda com a diagramação da tese e elaboração das figuras.

A Sra. Lucinda Cristina Pereira, secretária da pós-graduação pela ajuda em todas as etapas do curso.

As pacientes, que cederam seus dados para realização do estudo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas
Lista de quadros
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	12
2.1	Objetivo Primário	13
2.2	Objetivo Específicos	13
3	REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1	Câncer de Colo Uterino	16
3.2	Tratamento Cirúrgico do Câncer do Colo do Útero	20
3.3	Moléculas de Adesão	24
3.3.1	L1CAM	24
3.3.2	E-caderina	28
3.3.3	Catenina-beta	35
3.4	Vimentina	38
4	MÉTODOS	45
4.1	Modelo de Estudo	46
4.2	Questões éticas	46
4.3	Critérios de Inclusão	47
4.4	Critérios de Exclusão	47
4.5	Seleção de Pacientes e Estudo Anatomopatológico	47
4.6	Construção dos Blocos de Arranjo em Matriz de Amostras Teciduais (<i>Tissue micro array</i> [TMA])	54
4.7	Exame Imunoistoquímico	55
4.8	Interpretação das Reações Imunoistoquímicas	56
4.9	Análise Estatística	71
5	RESULTADOS	73
6	DISCUSSÃO	127
7	CONCLUSÕES	155
8	ANEXOS	159
9	REFERÊNCIAS	222
	APÊNDICE	250

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Adeno	- Adenocarcinoma
CA IX	- Anidrase carbônica nove
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCE	- Carcinoma de células escamosas
CD 163	- Cluster differentiation 163
CD 44	- Cluster differentiation 44
CD3	- <i>Cluster differentiation 3</i>
CD4	- <i>Cluster differentiation 4</i>
CD8	- <i>Cluster differentiation 8</i>
CDH1	- Gene codificador da e-caderina
Células B ou Linfócito B	- Linfócitos bursa dependentes
Células NK	- Célula <i>natural killer</i>
Células T ou Linfócitos T	- Linfócitos timo dependentes
DC1	- Célula dendrítica 1
DC2	- Célula dendrítica 2
DNA	- Ácido desoxirribonucleico
E6	- Proteína precoce seis
E7	- Proteína precoce sete
EGF	- Fator de crescimento epitelial
EGFR	- Receptor do fator de crescimento epitelial
ELISA	- Ensaio de imunoablação enzimática
ESGO	- Sociedade Europeia de Câncer Ginecológico
ESP	- Sociedade Europeia de Patologia
ESTRO	- Sociedade Europeia de Radioterapia
FI	- Filamentos Intermediários
FIGO	- Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GOG	- <i>Gynecologic Oncology Group</i>
HC/FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	- Hematoxilina-eosina
HIF 1alfa	- Fator 1 alfa induzido por hipóxia

HPV	- Papiloma vírus humano
IAL	- Invasão angiolinfática
IC95%	- Intervalos de confiança
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IL-6	- Interleucina 6
IMC	- Índice de massa corporal
JEC	- Junção escamo-colunar
M1	- Macrófago 1
M2	- Macrófago 2
Mab L1-9.3/2a	- Anticorpo monoclonal anti-L1CAM L1-9.3/2a
MACs	- Moléculas de adesão celular
MDSC	- Célula supressora derivada da linhagem mieloide
N+	- Linfonodo positivo
N0	- Linfonodo negativo
N1	- Um linfonodo comprometido
N2	- Dois ou mais linfonodos comprometidos
NCCN	- <i>National Comprehensive Comprehensive Cancer Network</i>
NF-κB	- Fator nuclear kappa B
NIC I	- Neoplasia intraepitelial grau um
NIC II	- Neoplasia intraepitelial grau dois
NIC III	- Neoplasia intraepitelial grau três
OD	- <i>Odds ratio</i>
PA	- Paraórtico
Panc02	- Cultura de células de adenocarcinoma pancreático murino
PCR	- Reação da cadeia da polimerase
PD	- Pélvico direito
PD1	- Proteína de morte celular programada 1
PDL1	- Ligante da proteína de morte celular programada 1
PE	- Pélvico esquerdo
PET CT	- Tomografia por emissão de pósitrons
Quimiocina CCL8	- Quimiocina (C-C motif) ligand 8
RET-melanoma	- Cultura de células de melanoma reorganizados durante transfecção
RNA mensageiro	- Ácido ribonucleico mensageiro
SLUG	- Fator de transcrição tipo <i>zinc finger</i>

SNAIL	- Fator de transcrição tipo <i>zinc finger</i>
TCGA	- <i>The Cancer Genome Atlas</i>
TEM	- Transição epitélio mesênquima
TGF β 1	- Fator de transformação do crescimento beta 1
TGFbeta	- Fator de crescimento transformador beta
TH1	- Timo dependentes auxiliares 1
TH2	- Timo dependentes auxiliares 2
TILs	- Infiltração linfocitária intratumoral (<i>Tumor-infiltrating lymphocytes</i>)
TMA	- <i>Tissue micro array</i>
TME	- Transição mesênquima epitélio
TNF	- Fator de necrose tumoral
TWIST	- Fator de transcrição <i>basic helix-loop-helix</i>
VEGF	- Fator de crescimento endotelial vascular
Wnt	- <i>Wingless signaling in drosophila</i>
ZEB1	- Fator de transcrição <i>zinc finger e-box binding homeobox 1</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de Sedlis <i>et al.</i>	4
Quadro 2 - Resumo das variáveis anatomopatológicas.....	52
Quadro 3 - Especificações técnicas dos anticorpos primários utilizados nas reações imunoistoquímicas	56
Quadro 4 - Interpretação das reações imunoistoquímicas.....	70
Quadro 5 - Cálculo do tamanho de amostra para presença de comprometimento linfonodal de pacientes com câncer colo do útero submetidas à histerectomia e linfadenectomia, ICESP, 2017	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema do processo de transição epitélio mesênquima	8
Figura 2 -	Seleção de pacientes para o estudo.....	48
Figura 3 -	Marcação das áreas do tumor selecionadas para estudo imunoistoquímico em blocos com arranjo em matriz de amostras teciduais (<i>Tissue micro array</i> [TMA]).....	53
Figura 4 -	Procedimento esquematizado da elaboração de um bloco de TMA para imunoistoquímica.....	55
Figura 5 -	Esquema do processo de transição epitélio mesênquima e fotomicrografias correspondentes aos microarranjos teciduais de cada variável imunoistoquímica e HE.....	58
Figura 6 -	Adenocarcinoma invasivo, do tipo usual, core do centro tumoral.....	59
Figura 7 -	Carcinoma de células escamosas invasivo pouco diferenciado, core do <i>front</i> tumoral.....	60
Figura 8 -	Carcinoma adenoescamoso invasivo, core do <i>front</i> tumoral.....	61
Figura 9 -	Carcinoma de células escamosas invasivo moderadamente diferenciado, core do centro tumoral	62
Figura 10 -	Adenocarcinoma invasivo do tipo gástrico, core do centro tumoral.....	63
Figura 11 -	Adenocarcinoma invasivo bem diferenciado do tipo usual, core do <i>front</i> tumoral	64
Figura 12 -	Adenocarcinoma usual invasivo moderadamente diferenciado core do centro tumoral.....	65
Figura 13 -	Carcinoma escamoso invasivo pouco diferenciado core do centro tumoral.	66
Figura 14 -	Carcinoma escamoso invasivo pouco diferenciado, core do front tumoral.....	67
Figura 15 -	Carcinoma escamoso invasivo pouco diferenciado, core do front tumoral.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínico-patológicas das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	77
Tabela 2 -	Faixa etária vs Tipo histológico (Escamoso vs Adenocarcinoma).....	80
Tabela 3 -	Características clínico-patológicas segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	81
Tabela 4 -	Características clínico-patológicas segundo status linfonodal detalhado das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	83
Tabela 5 -	Características clínico-patológicas segundo embolização angiolímfática das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	85
Tabela 6 -	Características clínico-patológicas segundo embolização angiolímfática detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	86
Tabela 7 -	Regressão logística múltipla segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	87
Tabela 8 -	Critérios de Sedlis e combinações de embolização angiolímfática e invasão estromal segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	89
Tabela 9 -	Estadiamento FIGO 2008 vs Estadiamento FIGO 2009.....	90
Tabela 10 -	Resultados da imunoistoquímica, L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p16, p53 e associações das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	92
Tabela 11 -	Resultados da imunoistoquímica, L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p16, p53 e associações das mulheres com câncer de colo do útero, com subtipo carcinoma escamoso 1999-2017.....	93
Tabela 12 -	Resultados da imunoistoquímica, L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p16, p53 e associações das mulheres com câncer de colo do útero, com subtipo adenocarcinoma 1999-2017.....	94
Tabela 13 -	Resultados da imunoistoquímica, L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p16, p53 e associações das mulheres com câncer de colo do útero, com subtipo carcinoma adenoescamoso 1999-2017.....	95

Tabela 14 - Resultados da imunoistoquímica para L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta em membrana e Ki67 segundo tipo histológico em mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017	96
Tabela 15 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017	97
Tabela 16 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017	98
Tabela 17 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017	99
Tabela 18 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma adenoescamoso 1999-2017	100
Tabela 19 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal detalhado das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	101
Tabela 20- Resultados da imunoistoquímica segundo embolização angiolinfática das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	102
Tabela 21 - Resultados da imunoistoquímica segundo embolização angiolinfática das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso e adenocarcinoma 1999-2017	103
Tabela 22 - Resultados da imunoistoquímica segundo embolização angiolinfática detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	104
Tabela 23 - Resultados da imunoistoquímica segundo embolização angiolinfática detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso e adenocarcinoma 1999-2017	105
Tabela 24 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	107
Tabela 25 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017	108
Tabela 26 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017.....	109
Tabela 27 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	111

Tabela 28 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017	112
Tabela 29 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017.....	113
Tabela 30 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017.....	115
Tabela 31 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017	116
Tabela 32 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017	117
Tabela 33 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo e-caderina das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017	119
Tabela 34 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo e-caderina das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017	120
Tabela 35 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo e-caderina das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017.....	121
Tabela 36 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo catenina beta em membrana das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017	123
Tabela 37 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo catenina beta em membrana das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017	124
Tabela 38 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo catenina beta em membrana das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017.....	125
Tabela 39 - Infiltração linfocitária intratumoral (TILs) vs padrão de invasão histológico	126

RESUMO

Carvalho JPM. *Papel da expressão imunoistoquímica das moléculas de adesão catenina-beta, e-caderina, L1CAM, e da expressão de vimentina, no risco de comprometimento linfonodal no câncer do colo do útero* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: O câncer de colo uterino é o terceiro tipo de câncer mais incidente nas mulheres brasileiras. A presença de metástases linfonodais, nessas pacientes, é um dos fatores prognósticos mais importante para o desfecho oncológico. As pacientes submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia que apresentam comprometimento linfonodal, recebem rádio e quimioterapia adjuvantes, o que aumenta significativamente a morbidade e o custo do tratamento. As moléculas de adesão: catenina-beta, e-caderina, L1CAM e a proteína vimentina estão envolvidas com a capacidade do tumor de invadir o estroma cervical e gerar metástases. O interesse deste estudo é avaliar quais os fatores relacionados ao comprometimento linfonodal e se as moléculas de adesão e a vimentina, constituem fatores preditivos do comprometimento linfonodal nos carcinomas do colo do útero em estágio inicial. **Métodos:** Este é um estudo longitudinal, retrospectivo, baseado na análise de dados contidos nos prontuários eletrônicos e na investigação de variáveis histológicas e imunoistoquímicas, em amostras representativas dos tumores arquivadas em blocos de parafina, de pacientes submetidas a histerectomia radical ou traquelectomia radical com linfadenectomia. **Resultados:** foram incluídas no estudo 185 pacientes das quais 141 foram submetidas a revisão anatomopatológica e 121 a exame imunoistoquímico. Vinte nove pacientes (15,9%) apresentavam linfonodos comprometidos. Os fatores relacionados com o comprometimento linfonodal foram: idade $p=0,044$, tamanho tumoral $p<0,001$, profundidade de infiltração $p<0,001$, parede livre de neoplasia $p<0,001$, tipo histológico adenoescamoso $p <0,001$, grau histológico $p= 0,008$, embolização angiolímfática $p < 0,001$, infiltração do paramétrio $p= 0,001$, infiltração da vagina $p= 0,024$ e frente de infiltração neoplásica $p=0,024$. Na análise multivariada prevaleceram os fatores Infiltração estromal profunda $>2/3$ $p= 0,021$ e invasão angiolímfática $p=0,002$. As moléculas de adesão e-caderina, catenina beta, L1CAM e a vimentina não se relacionaram com o comprometimento linfonodal. L1CAM se relacionou com tamanho tumoral $P= 0,003$, expressão de vimentina $p <0,001$ e tipo histológico $p=0,001$. Para os adenocarcinomas houve relação com Invasão angiolímfática $p= 0,007$, e maior Ki67 $p= 0,005$. A vimentina se relacionou com tamanho tumoral $p= 0,014$ e tipo histológico $p= 0,010$. Nos adenocarcinomas houve relação com

menor Ki67 $p= 0,005$. A redução da e-caderina se relacionou com maior infiltração linfocitária intratumoral $p = 0,035$ e redução de catenina beta $p<0,001$. Nos adenocarcinomas se relacionou com menor Ki67 $p= 0,048$. A redução de catenina beta em membrana se relacionou com infiltração linfocitária intratumoral $< 10\%$ e $\geq 50\%$ $p =0,006$, e nos adenocarcinomas com invasão angiolinfática multifocal $p= 0,037$. **Conclusão:** Os principais fatores relacionados ao comprometimento linfonodal em pacientes com câncer de colo uterino inicial são: invasão estromal profunda e invasão angiolinfática. Nesse grupo de pacientes as moléculas de adesão catenina-beta, e-caderina, L1CAM e a proteína vimentina se relacionaram com outras variáveis anatomopatológicas, mas não com o comprometimento linfonodal.

Descritores: Moléculas de adesão celular; Beta-catenina; Caderinas; Vimentina; Molécula L1 de adesão de célula nervosa; Metástase linfática; Neoplasias do colo do útero; Transição epitelial-mesenquimal; Antígeno ki-67; Linfócitos do interstício tumoral; Invasão angiolinfática.

ABSTRACT

Carvalho JPM *Role of the immunohistochemical expression of the adhesion molecules, β -catenin, e-cadherin, L1CAM, and the expression of vimentin, in the risk of lymph node involvement in cervical cancer* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Background: Cervical cancer is the third most common cancer in Brazilian women. The presence of lymph node metastases in these patients is one of the most important prognostic factors for the oncological outcome. Patients undergoing radical hysterectomy and lymphadenectomy, with lymph node involvement, receive adjuvant radiotherapy and chemotherapy, leading to higher morbidity and costs. The adhesion molecules β -catenin, e-cadherin and L1CAM and vimentin protein are involved with the tumor ability to invade the cervical stroma and generate metastases. The objective of this study is to evaluate which factors are related to lymph node involvement and whether adhesion molecules and vimentin are predictive factors of lymph node involvement in early-stage cervical carcinomas. **Methods:** This is a longitudinal, retrospective study, based on the analysis of data from electronic medical records and the investigation of histological and immunohistochemical variables, in representative samples of tumors filed in paraffin blocks, from patients who underwent radical hysterectomy or radical trachelectomy with lymphadenectomy. **Results:** 185 patients were included in the study, 141 of whom underwent anatomopathological review and 121 underwent immunohistochemistry. Twenty-nine patients (15.9%) had compromised lymph nodes. The factors related to lymph node involvement were: age $p = 0.044$, tumor size $p < 0.001$, depth of stromal infiltration $p < 0.001$, neoplasia-free cervical wall $p < 0.001$, adenosquamous histological type $p < 0.001$, histological grade $p = 0.008$, lymphovascular space invasion $p < 0.001$, parametrial invasion $p = 0.001$, vaginal invasion $p = 0.024$ and the type of neoplastic front infiltration $p = 0.024$. In the multiple analysis, the factors deep stromal invasion $> 2/3$ $p = 0.021$ and lymphovascular space invasion $p = 0.002$ remained as significant independent predictors of lymph node involvement. The adhesion molecules β -catenin, e-cadherin and L1CAM and vimentin protein were not related to lymph node involvement. L1CAM was related to tumor size $P = 0.003$, expression of vimentin $p < 0.001$ and histological type $p = 0.001$. For adenocarcinomas, there was a relationship with lymphovascular space invasion $p = 0.007$, and a higher Ki67 $p = 0.005$. Vimentin was related to tumor size $p = 0.014$ and histological type $p = 0.010$. In adenocarcinomas there was a relationship with lower Ki67 $p = 0.005$. The reduction in e-cadherin was related to greater tumor infiltrating

lymphocytes $p = 0.035$ and reduction in β -catenin $p < 0.001$. In adenocarcinomas it was related to a lower Ki67 $p = 0.048$. The reduction of β -catenin in the cell membrane was related to tumor infiltrating lymphocytes $< 10\%$ and $\geq 50\%$ $p = 0.006$, and in adenocarcinomas with multifocal lymphovascular space invasion $p = 0.037$. **Conclusion:** The main factors related to lymph node involvement in patients with early cervical cancer are deep stromal invasion and lymphovascular space invasion. In this group of patients, the adhesion molecules β -catenin, e-cadherin, L1CAM and vimentin protein were related to other anatomopathological factors but not to lymph node involvement.

Descriptors: Cell adhesion molecules; Beta-catenin; Cadherins; Vimentin; Neural cell adhesion molecule L1; Lymphatic metastasis; Uterine cervical neoplasms; Epithelial-mesenchymal transition; K-67 antigen; Lymphocytes tumor-infiltrating; Lymphovascular space invasion.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o terceiro tipo de câncer com maior incidência entre as mulheres brasileiras. Corresponde a 7,4% dos casos, ficando atrás apenas dos tumores de mama (29,7%) e intestino (9,2%). Estimam-se 16590 casos novos para o Brasil em 2020 perfazendo 15,43 casos a cada cem mil mulheres. Esta doença tem sua maior incidência nas Regiões Norte (25,62/100 mil) e Nordeste (20,47/100 mil) sendo o segundo tipo de câncer mais frequente. Por outro lado, nas Regiões Sul (14,07/100 mil) e Sudeste (9,97/100 mil) ocupa a quarta posição, é ultrapassado pelos tumores de mama, colón e pulmão¹.

Mundialmente foram estimados 569.847 novos casos em 2018 e sua incidência também é maior em países com menores índices de desenvolvimento econômico e social. Estima-se que 85% dos casos novos ocorram nessas regiões. Em países como os da África Central, é o tipo de câncer mais frequente².

A incidência estimada e a mortalidade no Brasil, apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento. Porém são elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos, com programas de detecção precoce mais efetivos. Países europeus, Estados Unidos, Canadá, Japão e Austrália apresentam as menores taxas de incidência (5,0 a 6,9 casos/100.000)³.

O estadiamento do câncer de colo uterino, baseia-se nas normas da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO)^{4,5}. Em 2018 houve uma revisão de diretrizes pela FIGO e o estadiamento passou a incluir, resultados de exames de imagem e resultados anatomopatológicos da peça cirúrgica⁵ (Anexo A).

De maneira resumida os tumores iniciais são tratados com cirurgia (histerectomia radical e linfadenectomia pélvica) enquanto tumores avançados são tratados com rádio e quimioterapia. Para os tumores iniciais operados, leva-se em conta, outros fatores advindos da análise anatomopatológica da peça cirúrgica para definir a necessidade de tratamento adjuvante⁶.

A presença de metástases linfonodais em pacientes portadoras de câncer de colo uterino inicial (que foram submetidas a tratamento cirúrgico), está ao redor de 20%^{7,8}. É o mais importante fator prognóstico para o desfecho oncológico nesta população⁷.

Com intuito de diminuir a chance de recidiva local após a cirurgia, quando estiverem presentes critérios de pior prognóstico na peça cirúrgica, recomenda-se realização de tratamento adjuvante. São considerados critérios maiores ou de alto risco: linfonodos positivos, paramétrios comprometidos e margens cirúrgicas comprometidas. Nesse caso o risco de recorrência é de 40% e de óbito pela doença de 50%. Preconiza-se que a paciente receba tratamento adjuvante com rádio e quimioterapia^{9,10}.

Critérios menores ou de risco intermediário constituem: invasão angiolinfática, invasão estromal profunda e tamanho tumoral maior que 4 cm

ou 5 cm (critérios de Sedlis)¹¹. De maneira simplificada, quando estiverem presentes dois desses critérios, recomenda-se radioterapia adjuvante isoladamente¹¹. (Quadro 1). Nesse cenário, o risco de recorrência e morte pela doença, caso o tratamento adjuvante não seja realizado, é de 30%¹⁰.

Sedlis *et al.*¹¹ conduziram um estudo prospectivo randomizado que incluiu 277 pacientes submetidas à hysterectomia radical e linfadenectomia, por câncer de colo uterino estágio IB, cujo estudo anatomopatológico, revelou linfonodos negativos e os critérios de risco intermediário presentes. Essas pacientes foram randomizadas para radioterapia ou nenhum tratamento adjuvante. O grupo que recebeu radioterapia apresentou uma redução de 47% no risco de recorrência.

Quadro 1 - Critérios de Sedlis *et al.*¹¹

Invasão angiolinfática	Invasão estromal	Tamanho tumoral
Positiva	Terço profundo	Qualquer
Positiva	Terço médio	≥ 2 cm
Positiva	Terço superficial	≥ 5 cm
Negativa	Terço médio ou profundo	≥ 4 cm

O grupo de pacientes que é submetida a cirurgia inicialmente e acaba por necessitar de tratamento adjuvante cursa com aumento expressivo da morbidade^{11,12}. Por esse motivo, quando fatores de risco que levarão à indicação de rádio e ou quimioterapia após a cirurgia, são conhecidos previamente, a Sociedade Europeia de Câncer Ginecológico recomenda que a cirurgia não seja realizada e que o tratamento seja conduzido com quimio e radioterapia primárias¹³.

As variáveis anatomopatológicas da peça de histerectomia radical, também podem se relacionar com o comprometimento linfonodal. Em uma análise retrospectiva de 261 pacientes submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia, compreendendo tumores IA a IIB, a invasão angiolinfática se relacionou em análise multivariada com a presença de linfonodos positivos. Neste estudo, das 261 pacientes tratadas cirurgicamente 153 (58%) realizaram tratamento adjuvante¹⁴.

Com a mudança das regras de estadiamento da FIGO, ao permitir que exames de imagem sejam utilizados, espera-se que a proporção de pacientes submetidas à tratamentos somados (cirurgia + radioterapia com ou sem quimioterapia) diminua. A ressonância magnética possui alta acurácia para definir o tamanho tumoral, a invasão parametrial e a profundidade de infiltração tumoral. Porém, os exames não invasivos de imagem disponíveis até o momento, não apresentam desempenho satisfatório para o diagnóstico de metástases linfonodais e invasão angiolinfática. Na maioria dos casos, os linfonodos estão comprometidos por metástases microscópicas, que não alteram a morfologia e tamanho do linfonodo. Também, ainda não captam suficiente quantidade de glicose, para aparecerem na tomografia por emissão de pósitrons (PET CT). Em uma meta análise que avaliou 72 estudos mais relevantes sobre o assunto, com 5042 mulheres portadoras de câncer de colo uterino, o PET CT teve o melhor desempenho para detecção de metástases linfonodais, com uma razão de verossimilhança positiva de 15,3 e negativa de 0,27, com sensibilidade de 74,7% e especificidade de 97,6%. A ressonância magnética e a tomografia tiveram desempenho semelhante, inferior ao PET CT, com

razão de verossimilhança positiva de 6,4 e 4,3 e negativa de 0,50 e 0,58. A sensibilidade foi de 55,5% e 55,7% e a especificidade foi de 93,2% e 92,3% respectivamente¹⁵.

Outra alternativa para reduzir a probabilidade de tratamentos somados, e diagnosticar a presença de invasão angiolinfática, seria realizar sistematicamente além dos exames de imagem, conização, antes da histerectomia radical. As pacientes com critérios de Sedlis (invasão angiolinfática, invasão estromal profunda e tamanho maior que 4 cm ou 5 cm) presentes seriam encaminhadas para rádio e quimioterapia¹⁶⁻¹⁸. Essa estratégia, porém, acarretaria um procedimento cirúrgico adicional, com morbidade desconhecida e atraso no tratamento definitivo.

A conização é amplamente realizada em neoplasia intraepitelial grau III (NIC III) e tumores superficialmente invasivos. Nesse cenário apresenta morbidade baixa pós operatória¹⁷, não afetando significativamente o desfecho da histerectomia radical posterior, quando realizada¹⁹. Porém, os desfechos de sua realização em tumores maiores, ainda não foram estudados. Espera-se maiores índices de sangramento, intra e pós-operatórios, e de infecção. Além disso a incisão cirúrgica através do tecido tumoral, poderá aumentar o risco de disseminação. Em tumores maiores, a probabilidade de que a conização seja realizada sem violação tumoral é baixa, uma vez que, o tumor ocupa a maior parte do colo uterino e apresenta comprometimento profundo do estroma cervical. O comprometimento do corpo uterino também é frequente, reportada por Zheng *et al.*²⁰ em 61%, para pacientes submetidas a histerectomia radical.

Com intuito de diminuir a morbidade do tratamento e melhorar resultados globais, objetiva-se identificar possíveis marcadores moleculares no tumor primário, que possibilitem, identificar pacientes com comprometimento linfonodal de maneira pouco invasiva.

Moléculas de adesão celular (MACs) são glicoproteínas expressas na superfície celular, e é através delas, que ocorre a adesão entre duas células, ou entre células e a matriz extracelular. Algumas delas são dependentes de cálcio, como as caderinas, selectinas e integrinas. Outras são independentes de cálcio, como a super família das imunoglobulinas ²¹.

As moléculas de adesão catenina-beta, e-caderina e L1CAM estão envolvidas com a capacidade do tumor em ativar invasão e gerar metástase²²⁻²⁴.

A vimentina é um tipo de filamento intermediário abundantemente expresso em fibroblastos e células endoteliais, é um elemento dominante no citoesqueleto e na determinação da estabilidade mecânica destas células. A presença da vimentina é um marcador de células de origem mesenquimal²⁵.

Os cânceres do colo uterino mais frequentes são o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma. As células do epitélio, derivadas do ectoderma, tipicamente, se mantêm fortemente unidas entre si, conferindo sua resistência característica. Outra marca das células epiteliais é manter uma polaridade apical-basal, de maneira que, as proteínas expressas na superfície, na lateral e na base das células epiteliais são diferentes entre si²⁶.

Abaixo do epitélio está o mesênquima, derivado do mesoderma, onde, proporcionalmente, existem menos células e mais proteínas da matriz extracelular, não havendo ligações celulares tão potentes nem polarização²⁷.

Para que as células tumorais, possam sair do epitélio e invadir o mesênquima, é necessário que a sua configuração de proteínas de membrana e do citoesqueleto, responsáveis pela adesão celular se modifique. Essa modificação é chamada de transição epitélio mesênquima (TEM)²⁸ (Figura 1).

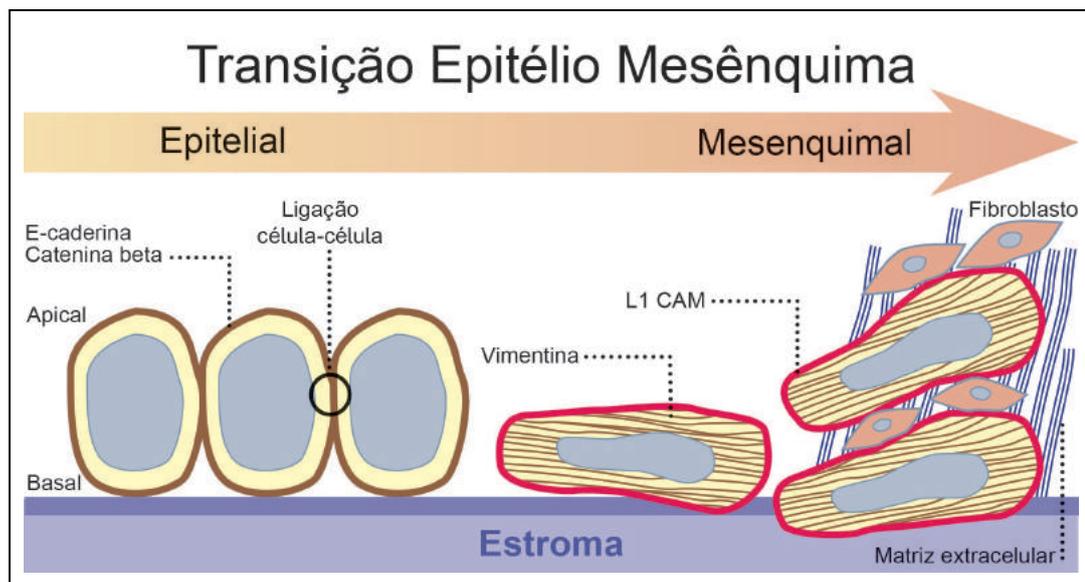


Figura 1 - Esquema do processo de transição epitélio mesênquima

Foi descrita, pela primeira vez, em 1980 por Elizabeth Hay, que descreveu alterações fenotípicas epiteliais e mesenquimais na linhagem primitiva de embriões de galinha²⁹.

O fenômeno TEM não está presente apenas nas células neoplásicas. Esse processo é fundamental na embriogênese, quando as células da ectoderma e endoderma, migram para o mesoderma, para formar os tecidos do sistema nervoso e, dos outros sistemas que contém epitélios. A TEM também é fundamental para o processo de cicatrização de feridas e migração de células do sistema imune^{28,30}.

Moléculas de adesão celular e vimentina estão, portanto, envolvidas em diversos processos biológicos, como embriogênese, reparo tecidual, diferenciação, crescimento, comunicação e mobilidade celular. Estas moléculas ligam sítios específicos das células, ou componentes da matriz extracelular para manter a adesão ou facilitar a migração celular para diferentes tecidos³¹. MACs como a e-caderina apresentam forte expressão em todos os tecidos epiteliais benignos, porém, nos tecidos neoplásicos, esta expressão pode estar reduzida, sugerindo que a diminuição da adesão celular no epitélio é uma característica da transformação neoplásica e está relacionada com o aparecimento de características histopatológicas agressivas³². Já a vimentina (uma proteína do citoesqueleto e de ligação ao mesênquima) é pouco expressa em tecidos epiteliais normais, sendo mais comum em tecidos epiteliais neoplásicos²⁹.

As moléculas de adesão e-caderina e catenina-beta desempenham papel fundamental na manutenção do fenótipo epitelial, sua perda junto com o surgimento da vimentina levam a um fenótipo mesenquimal inferindo uma característica invasiva do tumor. Esse processo pode ser fundamental para que o tumor atinja os vasos linfáticos ganhando a capacidade de se metastatizar para linfonodos regionais³³.

L1CAM é uma glicoproteína transmembrana da família das imunoglobulinas que desempenha um papel importante no desenvolvimento fisiológico do sistema nervoso. Está associada a pior prognóstico em diversos tumores. O mecanismo exato, ainda não está completamente esclarecido, mas parece estar relacionado com TEM, conferindo maior motilidade à célula neoplásica²⁴.

Diversos estudos evidenciaram relação entre L1CAM, perda de E-caderina e ganho de vimentina além de outras características do fenótipo mesenquimal. A presença de L1CAM predominantemente no *front* de invasão tumoral, também corrobora, que esta molécula esteja ligada ao fenômeno de TEM³⁴⁻³⁶. Porém essa relação vem sendo questionada^{37,38}.

Versluis *et al.*³⁷ estudaram a expressão imunohistoquímica de L1CAM em 90 casos de carcinosarcoma uterino (um modelo orgânico de TEM). Encontraram positividade (expressão de membrana maior que 10%) em 65% dos tumores na porção epitelial, porém a expressão na porção mesenquimal, foi negativa em todos os casos.

Em outro estudo, com ratos transgênicos expressando L1CAM humano, com xenoenxertos e enxertos singênicos de melanoma e adenocarcinoma pancreático tratados com anticorpos monoclonais anti-L1CAM (mab L1-9.3/2a), Verificou-se uma atenuação eficiente do crescimento tumoral, porém houve evidência de indução de TEM, caracterizada por aumento de fator de crescimento epitelial (EGF), um potente indutor de TEM, diminuição da expressão de ácido ribonucleico mensageiro (RNA mensageiro) de e-caderina e aumento da expressão de RNA mensageiro de vimentina em células de tumores advindos de enxertos de adenocarcinoma pancreáticos humanos. O tratamento anti-L1CAM, atenuou o crescimento tumoral porém induziu transição epitélio mesênquima³⁸. Os mecanismos exatos de atuação do L1CAM ainda estão por ser descobertos, mas é certo que esta molécula está relacionada a pior prognóstico em diversos tumores³⁹.

O interesse deste estudo é avaliar o papel da expressão das moléculas de adesão e-caderina, catenina-beta, L1CAM e da vimentina, além dos fatores anatomopatológicos, no risco de comprometimento linfonodal nos carcinomas do colo do útero.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar os fatores de risco de metástases linfonodais regionais em pacientes com diagnóstico de carcinoma de colo do útero baseado em características clínicas, anatomopatológicas e moleculares.

2.2 Objetivo Específicos

a) Avaliar a associação entre as variáveis clínico-patológicas clássicas dos carcinomas de colo uterino (idade, estadiamento clínico, tipo histológico, tamanho do tumor, profundidade de infiltração da parede cervical, embolização angiolinfática, comprometimento parametrial e comprometimento vaginal) com o comprometimento linfonodal.

b) Avaliar a associação entre comprometimento linfonodal e a expressão imunohistoquímica de L1CAM, e-caderina, catenina-beta e vimentina.

c) Avaliar a associação entre a expressão imunohistoquímica de L1CAM, e-caderina, catenina-beta e vimentina entre si e com tipo histológico, grau histológico, padrão de expressão imunohistoquímica de p53, expressão imunohistoquímica de p16, atividade proliferativa determinada pelo Ki-67, presença de embolização angiolinfática, tamanho do tumor, nível de infiltração da parede cervical e infiltração linfocitária intratumoral (TILs).

d) O subgrupo de pacientes com tumor restrito ao colo (estádio IB, 2018) embora não tenha sido analisado neste trabalho, foi objeto da publicação que encontra-se no Apêndice A. Neste subgrupo objetivou-se avaliar a associação de L1CAM com características clinicopatológicas (idade, tipo histológico, grau histológico, tamanho do tumor, profundidade de infiltração da parede cervical, espessura da parede cervical livre de neoplasia, padrão da frente de infiltração, padrão Silva nos adenocarcinomas, embolização angiolímfática e infiltração linfocitária do estroma tumoral) e com a expressão de vimentina e e-caderina.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Câncer de Colo Uterino

Em 2008 Harald Zur Hausen ganhou o prêmio Nobel em medicina por estabelecer a ligação entre a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) e o câncer de colo uterino⁴⁰. Existem cerca de 40 tipos diferentes de HPV com tropismo pela mucosa genital. Classicamente são divididos em dois grupos baseado no seu potencial oncogênico. Os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68 estão envolvidos com maior chance para desenvolvimento do câncer e por isso são denominados de alto risco. Enquanto os tipos 6, 11, 42, 43 e 44 são denominados de baixo risco⁴¹.

Em um estudo conduzido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) com cerca de 300 pacientes, Nogueira Dias Genta *et al.*⁴², verificaram que os HPVs mais prevalentes em nossa população de pacientes com câncer de colo uterino são: 16 (64%) e 18 (10%). Os autores também verificaram que a infecção múltipla determinou pior prognóstico.

O HPV oncogênico infecta o epitélio do colo uterino, particularmente na junção escamo-colunar (JEC), e integra seu ácido desoxirribonucleico (DNA) ao núcleo das células da camada basal, levando à hiperexpressão das proteínas oncogênicas E6 e E7, com desregulação do ciclo celular e, conseqüente proliferação neoplásica⁴³. Porém, a Infecção pelo HPV oncogênico isoladamente, não é suficiente para desencadear o câncer. A

maioria das mulheres acabam por se livrar da infecção pelo HPV por meio do sistema imunológico. Apenas aquelas com infecção persistente acabarão por evoluir no processo carcinogênico⁴⁴.

A infecção transitória pelo HPV pode levar a alterações celulares no colo uterino, onde apenas a camada superficial do epitélio estará acometida. Esta lesão é chamada de neoplasia intraepitelial grau I (NIC I), e na maioria das vezes, acaba por desaparecer em cerca de 2 anos, decorrente da resposta imunológica do hospedeiro. Já a infecção persistente, poderá levar à lesão de alto grau, onde os 2/3 (NIC II) ou a totalidade do epitélio (NIC III) estará acometido. Esta lesão também é conhecida por carcinoma *in situ* e corresponde ao precursor do câncer cervical invasivo⁴⁵.

Além do HPV, outros fatores podem estar implicados no surgimento do câncer de colo uterino. São eles: tabagismo, depressão da resposta imunológica celular, uso prolongado de estrógeno-progesterona, entre outros⁴⁶⁻⁴⁸. Em um estudo com mais 300 mil mulheres, o tabagismo foi descrito como um fator independente na etiologia do câncer de colo uterino⁴⁹.

Por se tratar de uma doença com uma fase pré-invasiva relativamente longa (até 10 anos), é possível, rastrear a população, para diagnosticá-la nessa fase precoce e proceder o tratamento, prevenindo assim, a evolução para o câncer invasivo⁵⁰. O tratamento para a câncer *in situ* ou NIC III consiste na excisão local dessa lesão (conização). Este procedimento incorre em baixa morbidade e oferece taxas de cura muito elevadas⁵¹.

A citologia cérvico-vaginal ou colpocitologia (exame de Papanicolau) permite a detecção precoce das lesões precursoras do carcinoma de colo uterino. O exame de Papanicolaou foi descrito em 1941 como um método diagnóstico simples e de baixo custo aplicável em larga escala para rastreamento populacional⁵². Aliam-se à colpocitologia, a pesquisa do HPV por métodos moleculares e, em casos de resultados alterados, a colposcopia e biópsia do colo uterino para diagnóstico anatomopatológico⁵³.

Além da prevenção secundária, atualmente também se dispõe da prevenção primária, realizada com a vacinação contra o HPV. Apesar de promissora, essa estratégia ainda não impactou na diminuição da incidência de câncer de colo uterino em nosso meio. Provavelmente por ter sido implantada há relativamente pouco tempo (2014)⁵⁴.

A lesão passa a se tornar invasiva quando ultrapassa a lâmina basal do epitélio em direção ao estroma cervical. Denomina-se como tumor superficialmente invasivo quando essa invasão é menor que 5 mm⁵⁵.

Resumidamente, o estadiamento do tumor invasivo determinado pela FIGO 2018 é o seguinte; no estágio I, o tumor está confinado ao colo uterino. No estágio II, o tumor invade o terço superior da vagina e/ou paramétrios sem atingir a parede pélvica. No estágio III, esta invasão, ultrapassa o terço superior da vagina e/ou atinge a parede pélvica e/ou causa hidronefrose e/ou acomete linfonodos. No estágio IV existe invasão da bexiga e/ou reto, ou a paciente apresenta metástases a distância⁵.

Os tumores do colo uterino não costumam causar sintomas em sua fase inicial, estes costumam surgir apenas em estágios mais avançados da

doença, sendo os mais comuns: sangramento vaginal principalmente após a relação sexual, corrimento persistente e dor abdominal ou pélvica⁵⁶.

Exames de imagem como, tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons podem auxiliar no estadiamento, e apresentam melhor acurácia, do que o exame físico isolado⁵⁶⁻⁵⁹.

O tratamento do câncer cervical baseia-se na sua extensão^{56,59}. Segundo o *National Comprehensive Comprehensive Cancer Network* (NCCN) podemos descrever sumariamente o tratamento do câncer de colo uterino, de acordo com o estadiamento, da seguinte maneira⁶:

- Estádio IA1: conização (pacientes com desejo reprodutivo) ou histerectomia simples.
- Estádio IA2 e IB1 (tumores menores que 2 CM) com desejo reprodutivo: traquelectomia radical e linfadenectomia pélvica.
- Estádio IA2 e IB1 sem desejo reprodutivo: histercetomia radical e linfadectomia pélvica.
- Estádio IB2 (tumores entre 2 e 4 CM): histercetomia radical e linfadectomia pélvica.
- Estádio IB3 e IIA: histerectomia radical e linfadenectomia pélvica ou radioterapia + quimioterapia de acordo com as particularidades de cada serviço.
- Estádios IIB a IVA: radioterapia + quimioterapia.
- Estádio IVB: quimioterapia.

3.2 Tratamento Cirúrgico do Câncer do Colo do Útero

O tratamento cirúrgico do câncer do colo do útero compreende em remover o útero em conjunto com os seus ligamentos laterais (paramétrios) e a porção superior da vagina, e retirada dos linfonodos pélvicos⁶⁰.

Clark e Reis descreveram pela primeira vez em 1895 a técnica primitiva de histerectomia radical, para o tratamento do câncer de colo uterino. Não muito tempo depois, há mais de 100 anos atrás, essa técnica foi então descrita em detalhes e executada por Wertheim. Com o advento da radioterapia a histerectomia radical foi preterida, até ser modificada e reformulada por Meigs na década de 1950. Os princípios cirúrgicos desta operação sofreram apenas pequenas modificações ao longo dos anos e continuou sendo a base da abordagem cirúrgica, utilizada até hoje pelos ginecologistas oncológicos⁶⁰.

Com o surgimento da laparoscopia nos anos 1980 e da cirurgia robótica nos anos 2000, a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica passou a ser realizado também, por essas vias minimamente invasivas. Além disso foi incorporado o conceito de preservação nervosa, com intuito de diminuir complicações tardias. Pacientes submetidas a histerectomia radical podem apresentar disfunções relacionadas a danos na inervação pélvica da ordem de: disfunções urinárias (5% a 46%), disfunções sexuais (6% a 14%) e disfunções evacuatórias (5% a 8%). O emprego das técnicas de preservação nervosa, diminuíram significativamente esses índices, sem, contudo, afetar a sobrevida⁶¹⁻⁶³.

As técnicas de cirurgia minimamente invasiva visam diminuir as complicações pós-operatórias precoces. Shazly *et al.*⁶¹ publicaram uma

metanálise em 2015, que inclui 26 estudos com 4013 paciente, comparando três vias cirúrgicas diferentes de histerectomia radical (laparotomia, laparoscopia e robótica). As vias laparoscópica e robótica foram associadas a menor tempo de internação hospitalar, menor sangramento intraoperatório, e menores índices de complicações pós-operatórias precoces. Estas vias também não aumentaram os índices de complicações intraoperatórias e obtiveram número igual de linfonodos ressecados quando comparadas com a laparotomia.

Ramirez *et al.*⁶⁴ publicaram um estudo prospectivo randomizado, que comparou a sobrevida em pacientes submetidas à, histerectomia radical por via minimamente invasiva e laparotômica. Este estudo incluiu 319 pacientes no braço de cirurgias minimamente invasivas (laparoscopia e robótica) e 312 no braço de cirurgias abertas. A sobrevida livre de doença após 4,5 anos foi de 86% e 96,5% nos braços de cirurgias minimamente invasivas e cirurgias abertas respectivamente, com uma diferença de 10,6 pontos percentuais.

Outro estudo com 2461 pacientes com câncer do colo do útero, retrospectivo, comparando as duas abordagens, evidenciou mortalidade de 9,1% nas pacientes que realizaram cirurgia minimamente invasiva comparadas com 5,3% nas pacientes tratadas por cirurgias abertas⁶⁵.

As possíveis explicações para os piores resultados das cirurgias minimamente invasivas são: o uso do manipulador uterino e a colpotomia desprotegida, realizada durante a via minimamente invasiva, que permitem a disseminação de células neoplásicas para a cavidade peritoneal e para as áreas cruentas, recém dissecadas durante o procedimento. Essa disseminação parece também ser potencializada pelo pneumoperitônio^{64,66}.

Kohler *et al.*⁶⁶ cuja técnica cirúrgica envolve o envelopamento do colo do útero pelas paredes vaginais, fez uma análise retrospectiva com casos pareados com os de Ramirez *et al.*⁶⁴, e encontraram, com essa técnica, sobrevidas similares nas cirurgias minimamente invasivas e abertas, com sobrevida livre de doença em 4,5 anos de 96,5% e 95,8% e sobrevida global em 3 anos 99% e 98,5% respectivamente.

Derks *et al.*⁸ avaliaram retrospectivamente 2124 pacientes, que foram submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia, sem levar em conta a via cirúrgica, por câncer do colo uterino estádios I a IIA. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 86%. Maior diâmetro tumoral, histologia não escamosa, metástase linfonodal, envolvimento parametrial, invasão angiolinfática, invasão estromal profunda, e cirurgia menos radical (para tumores maiores que 2 cm) foram fatores independentes de pior prognóstico. Estes autores encontraram 20% de comprometimento linfonodal, 24% de adenocarcinoma, 12% de comprometimento parametrial, 41% de invasão angiolinfática e 41% de invasão estromal profunda (maior que 10mm).

Para diminuir as chances de recidiva local após a cirurgia, quando estiverem presentes critérios de pior prognóstico na peça cirúrgica, existe indicação de tratamento adjuvante. São considerados critérios maiores de mau prognóstico: linfonodos positivos, paramétrios comprometidos e margens cirúrgicas comprometidas. Nesses casos Sedlis *et al.*¹¹ recomendam tratamento adjuvante com radioterapia. Em 1999, Rose *et al.*⁶⁷ demonstraram que a adição de cisplatina concomitante com a radioterapia aumentou a sobrevida global de forma significativa.

Critérios menores constituem: invasão angiolinfática, invasão estromal profunda e tamanho tumoral maior que 4 cm ou 5 cm. De maneira simplificada, quando estiverem presentes dois desses critérios está indicada radioterapia adjuvante isoladamente ¹¹.

A linfadenectomia pélvica é parte do tratamento cirúrgico padrão do câncer do colo do útero em estádios iniciais. O objetivo destes procedimentos é remover metástases macroscópicas, possíveis metástases microscópicas e identificar pacientes com disseminação metastática, que podem se beneficiar da terapia adjuvante pós-operatória. A metástase linfonodal, é o mais importante fator prognóstico para o desfecho oncológico, de pacientes com doença em estádios iniciais. Enquanto as taxas de cura de pacientes com tumores iniciais e linfonodos negativos está ao redor de 90%, as pacientes com os mesmos tumores, porém com linfonodos comprometidos, pode chegar a apenas 50% ⁷.

No entanto, cerca de 30% das pacientes, enfrentarão algum tipo de complicações e ou sequelas decorrentes da cirurgia e radioterapia (lesões vasculares ou nervosas, linfoceles, ascite quilosa e linfedema de membros inferiores), que podem afetar significativamente a qualidade de vida⁶⁸.

A incidência de metástases linfonodais em pacientes operadas está ao redor de 20%. A seleção pré-operatória pode influenciar nesses resultados^{7,8}. Fatores como o estadiamento, tamanho tumoral, infiltração estromal e invasão angiolinfática são os principais preditores desse acometimento, conhecidos até o momento⁶⁹.

A biópsia do linfonodo sentinela, é um procedimento alternativo à linfadenectomia sistemática, com menor morbidade. Na última década, houve um aumento significativo da sua aplicação para pacientes com câncer de colo do útero em estágio inicial⁷⁰. Vários estudos mostraram que esse procedimento é viável, promissor e seguro⁷⁰⁻⁷². Porém, a tecnologia para seu emprego ainda não está amplamente disponível em nosso meio e, além disso, os resultados do exame de congelação, do linfonodo sentinela, apresenta altas taxas de falso negativo, o que pode levar a necessidade de reoperação além do tratamento adjuvante nos casos de linfonodos positivos não identificados no exame intraoperatória^{73,74}.

3.3 Moléculas de Adesão

3.3.1 L1CAM

A molécula de adesão L1CAM foi identificada em 1984 como um novo antígeno de superfície celular no sistema nervoso de camundongos (por isso o sufixo CAM), e era encontrada apenas em neurônios pós-mitóticos⁷⁵. Essa molécula está envolvida na migração de células no desenvolvimento do córtex cerebelar de camundongos⁷⁶.

L1CAM é uma molécula de adesão entre células e pertence à família das imunoglobulinas, que não dependem do cálcio para estabelecer ligações, podendo estabelecer ligações *cis* (dentro da mesma membrana plasmática) ou, *trans* (com uma célula adjacente)^{24,34,77}. A molécula de L1CAM possui um domínio citoplasmático que interage com proteínas intracelulares, modulando a interação de L1CAM e o citoesqueleto^{24,34}.

Fora do sistema nervoso central, a expressão aberrante de L1CAM tem mostrado relação com a proliferação, mobilidade e quimioresistência das células cancerosas³⁹.

A primeira publicação da análise de L1CAM em tumores epiteliais sólidos foi em 2003. Foi pesquisada a expressão de L1CAM por imunistoquímica, reação da cadeia da polimerase (PCR) em tempo real e *Western Blot* de amostras tumorais, além da detecção de L1CAM solúvel no soro, por ensaio de imunoblação enzimática (ELISA) e imunoprecipitação em carcinoma ovariano e endometrial. Verificou-se a associação com mau prognóstico, além da presença de L1CAM solúvel no sangue e no líquido ascítico de pacientes com esses tumores. O L1CAM estava presente em 46 de 58 carcinomas ovarianos e, em 20 de 72 carcinomas endometriais. Mesmo carcinomas endometriais do tipo endometriode, que habitualmente tem bom prognóstico, quando expressavam L1CAM, apresentavam maior risco de recorrência⁷⁸.

Em 2016, Hua *et al.*³⁹ publicaram uma metanálise, que incluiu 37 estudos com um total de 8.552 pacientes, com 15 tipos diferentes de tumores sólidos; nenhum estudo com câncer cervical. Concluíram que a expressão de L1CAM, foi um fator de pior prognóstico para quase todos os tipos de câncer, impactando, negativamente, tanto em sobrevida livre quanto em sobrevida global.

O único estudo que avaliou a expressão de L1CAM em tumores de colo uterino, até o momento, foi publicado em setembro de 2017 por Schrevel *et al.*³⁵. Trata-se de um estudo holandês que avaliou

retrospectivamente a expressão imunohistoquímica de L1CAM em 372 pacientes com câncer cervical, além da pesquisa de vimentina em 109 dessas, por citometria de fluxo. Os autores encontraram que a positividade de L1CAM em mais de 10% das células tumorais foi um fator independente, associado a recidiva locorregional e menor sobrevida livre de doença, além de estar fortemente associado a expressão de vimentina. O grupo de pacientes em que foi identificada a associação de L1CAM e vimentina apresentou o pior prognóstico. A expressão de L1CAM não se relacionou com o comprometimento linfonodal, tamanho tumoral, infiltração estromal e invasão angiolinfática.

L1CAM atua de duas maneiras distintas. A primeira delas é estática, como molécula de adesão, principalmente nas células do sistema nervoso adulto. A segunda é como uma promotora de motilidade durante o desenvolvimento do sistema nervoso central e durante o processo de invasão e metástase, em tumores malignos. A troca de função entre uma molécula estática, para outra, que confere motilidade, provavelmente ocorre, pela clivagem da porção extracelular por metaloproteinases, e pela capacidade de trocar os parceiros de ligação homofílicas, para integrinas. Ao perder a função estática e ganhar a capacidade de se ligar à outras células e à matriz extra celular via integrinas L1CAM confere mobilidade à célula neoplásica⁷⁹.

Após a clivagem da porção extracelular por metaloproteinases, a porção intracelular, sofre uma nova clivagem pela enzima presenilina e acaba por ser translocada para o núcleo celular, ativando a transcrição de

proto-oncogenes. L1CAM também pode ser ativado pelo fator de transformação do crescimento beta 1 (TGF β 1), secretado por fibroblastos no microambiente tumoral, amplificando a ligação com integrinas e ativando o fator de transcrição fator nuclear kappa B (NF- κ B) e a produção de interleucinas, não apenas na célula tumoral, mas também nas células imunes do microambiente tumoral, levando à transição epitélio mesênquima⁷⁹.

Diversos estudos evidenciaram relação entre L1CAM, perda de E-caderina e ganho de vimentina além de outras características do fenótipo mesenquimal. A presença de L1CAM predominantemente no *front* de invasão tumoral, também corrobora, que esta molécula está ligada ao fenômeno de TEM³⁴⁻³⁶. Porém essa relação vem sendo questionada^{37,38}.

Versluis *et al.*³⁷ estudaram a expressão imunohistoquímica de L1CAM em 90 casos de carcinossarcoma uterino (um modelo orgânico de TEM). Encontraram positividade (expressão de membrana maior que 10%) em 65% dos tumores na porção epitelial, porém a expressão na porção mesenquimal, foi negativa em todos os casos.

Em outro estudo, com ratos transgênicos expressando L1CAM humano, no cérebro, rim e colón, com xenoenxertos e enxertos singênicos de melanoma (RET melanoma) e adenocarcinoma pancreático (Panc02), tratados com mab L1-9.3/2a (um anticorpo anti L1CAM). Verificou-se uma atenuação eficiente do crescimento tumoral, porém houve evidencia de indução de TEM, caracterizada por aumento do fator de crescimento epitelial, um potente indutor de TEM, diminuição da expressão de RNA

mensageiro de e-caderina e aumento da expressão de RNA mensageiro de vimentina em células de tumores advindos de enxertos de adenocarcinoma pancreáticos humanos. O tratamento anti-L1CAM, atenuou o crescimento tumoral porem induziu transição epitélio mesênquima³⁸.

Os mecanismos exatos de atuação do L1CAM ainda estão por ser descobertos, mas é certo que esta molécula está relacionada a pior prognóstico em diversos tumores³⁹.

3.3.2 E-caderina

As caderinas são glicoproteínas de adesão celular dependentes de cálcio, divididas em mais de 10 subtipos. A e-caderina (*epithelial cadherin*), um dos subtipos de caderinas, desempenha um papel importante no desenvolvimento embrionário, na morfogênese e manutenção da integridade do epitélio. A diminuição das caderinas pode ser um dos principais fatores que reduzem a adesão de células tumorais, desempenhando um papel importante no aparecimento de metástases e de invasão neoplásicas^{21,80,81}.

O citoesqueleto das células é principalmente composto por três tipos de proteínas: filamentos de actina, microtúbulos e filamentos intermediários. Essa rede de filamentos se liga a membrana, e confere estabilidade mecânica à célula. Essas proteínas também promovem ligações bioquímicas, interferindo na comunicação celular, e cooperando para regular o comportamento da célula. Uma célula se adere à outra através de cinco tipos principais de complexos de adesão: junções aderentes, desmosomos, junções comunicantes, junções compactas, e hemidesmosomos. As

junções aderentes e os desmossomos são os principais responsáveis pela estabilidade mecânica da célula, se ligando às proteínas do citoesqueleto. A e-caderina é a principal proteína das junções aderentes, se ligando à e-caderina da célula vizinha e à actina do citoesqueleto através de um complexo que envolve a catenina beta e a catenina p120⁸².

As células epiteliais, por tanto, se mantêm aderidas umas às outras, principalmente pelas ligações de e-caderina. A perda das ligações de e-caderina é um dos fenômenos que ocorre durante a TEM^{80,83}.

O fenômeno de TEM é um processo reversível e muitas vezes transitório, em que as células epiteliais passam a perder suas características típicas, como o formato de paralelepípedo e distribuição em camadas, para adotar um formato em fuso se distribuindo entre a matriz extracelular. Durante a formação das metástases, as células em estado quase mesenquimal, que atingiram outros tecidos, têm que fazer o processo inverso conhecido com transição mesênquima epitélio (TME) para então se fixarem em locais distantes do tumor primário de onde se originaram⁸⁴.

A transição epitélio mesênquima é orquestrada por um processo epigenético, que não depende de alterações concomitantes das sequencias de DNA, tanto nas células normais quanto neoplásicas. Conseqüentemente não é possível identificar TEM pelo sequenciamento do genoma da célula neoplásica. No contexto da célula neoplásica, os fatores de transcrição, comandam o processo, e transmitem várias características essenciais para a progressão neoplásica. A detecção de proteínas relacionadas a TEM pode auxiliar no conhecimento do comportamento tumoral⁸⁵.

Raramente TEM é ativado por um processo autônomo da célula. Sinais provenientes do microambiente tumoral, atuam na célula do carcinoma, induzindo a expressão de fatores de transcrição relacionados à TEM. Os fenômenos que ocorrem no estroma abaixo de carcinomas de alto grau, se assemelham em muitos aspectos, aos fenômenos que ocorrem no estroma abaixo de tecidos epiteliais normais, durante o processo de inflamação e cicatrização de feridas. Macrófagos associados ao tumor e fibroblastos do estroma, empregam canais de sinalização justácrina e parácrina às células de carcinoma próximas. Reciprocamente as células neoplásicas, expressando marcadores de TEM, podem modular as atividades de vários componentes do estroma, formando o microambiente tumoral⁸⁶.

TEM é um complicado processo que envolve várias etapas, é iniciado, regulado e mantido por diversos fatores, entre eles: hipóxia, citocinas, vias de sinalização, e fatores de transcrição. A hipóxia intratumoral é comumente encontrada em carcinomas. A multiplicação celular leva à um maior consumo de oxigênio nos tecidos neoplásicos levando à falta de oxigênio⁸⁷.

Em um estudo publicado em 2019, Chen *et al.*⁸⁸ analisaram a expressão do fator de transcrição envolvido em TEM (ZEB1) em duas linhagens de culturas de células de câncer cervical, induzidas à hipóxia e em 90 espécimes, provenientes de blocos de parafina arquivados de pacientes com câncer de colo uterino. Esses autores realizaram imunistoquímica para ZEB1 (*zinc finger e-box bindin homeobox 1*), anidrase carbônica nove (CA IX) e *cluster differentiation 163* (CD 163) para os 90 casos de câncer de colo

uterino. Como dito anteriormente ZEB1 é um fator de transcrição envolvido no fenômeno TEM, CA IX é um marcador de hipóxia tecidual e CD 163 é um marcador de macrófagos. Foi observada expressão intensa de ZEB1 em regiões hipóxicas onde CA IX foi também abundantemente encontrado. Foi também evidenciada grande presença de macrófagos associados a tumor CD 163, no estroma peri-tumoral das regiões hipóxicas o que não aconteceu nas regiões não hipóxicas. Os níveis de ZEB1, CA IX e CD 163 foram diferentes entre as áreas hipóxicas e não hipóxicas $p < 0,05$. Esses fatores também se associaram com comprometimento linfonodal e estadiamento avançado $p < 0,05$.

Nas culturas celulares submetidas à hipóxia, os autores encontraram aumento de ZEB1 e CA IX e aumento da migração de macrófagos $p < 0,05$. Também foi identificada grandes quantidades da quimiocina *c-c motif ligand 8* (quimiocina CCL8) no ambiente hipóxico. Diante desses achados os autores consultaram os dados públicos do *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) e identificaram que as expressões de CCL8 e ZEB1 estão relacionadas a pior sobrevida global $p = 0,0019$ e $p = 0,035$, respectivamente. Concluíram então que a hipóxia é um fator indutor de transição epitélio mesênquima por meio do fator de transcrição ZEB1 e da liberação de CCL8 e migração de macrófagos para o microambiente tumoral⁸⁸.

Tanto a célula normal quanto a célula neoplásica, que ativaram o processo de TEM, raramente atingem o estado mesenquimal completo. Elas normalmente seguem para um estado meio epitelial meio mesenquimal, quando expressam uma mistura de marcadores⁸⁴.

Os principais fatores liberados no microambiente tumoral por fibroblastos, macrófagos e outras células do sistema imune associadas ao tumor são: fator de crescimento transformador beta (TGFbeta), interleucina 6 (IL-6), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de necrose tumoral (TNF) e EGF. Esses fatores vão se ligar a receptores específicos na membrana celular e vão ativar a transcrição dos fatores de transcrição da família *zinc finger e-box binding homeobox* (ZEB), tipo *zinc finger* (SNAIL), tipo *zinc finger* (SLUG) e fator de transcrição *basic helix-loop-helix* (TWIST), que vão inibir a expressão de genes associados ao fenótipo epitelial e ativar a expressão de genes associados ao fenótipo mesenquimal. SNAIL é o fator de transcrição que reprime o gene codificador da e-caderina (CDH1)⁸⁴.

Um estudo com 126 tumores invasivos de colo uterino, 43 lesões pré-malignas, e 20 colos uterinos normais, avaliou a expressão de e-caderina e catenina-beta nessas amostras. O resultado mostrou uma distribuição anormal dessas proteínas, nas células de lesões pré-malignas e câncer invasivo. Não houve diferença na distribuição de e-caderina entre o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas, no câncer de colo uterino⁸⁹.

Um dos primeiros estudos encontrados na literatura com câncer de colo uterino e o papel da e-caderina, foi realizado por Ancuta *et al.*⁹⁰, entre 2000 e 2003. Sessenta e uma pacientes tratadas cirurgicamente consecutivamente foram incluídas neste estudo com média de idade de 36,4 anos. A expressão imunoistoquímica de e-caderina e Ki67 foram determinadas. A análise estatística demonstrou que 75% dos casos que mostraram expressão negativa de e-caderina tiveram recidiva em menos de

5 anos, enquanto apenas 37,5% dos casos com expressão positiva de e-caderina tiveram recidiva no mesmo intervalo $p=0,002$. De todas as pacientes que evoluíram com recidiva, 67,7% apresentavam expressão negativa de e-caderina, e 62,1% dessas pacientes faleceram comparado com 25% das pacientes com expressão positiva de e-caderina. Houve associação direta entre a expressão de e-caderina e sobrevida livre de doença ($p= 0,003$).

Outro estudo do tipo coorte retrospectiva foi publicado em 2015 com o objetivo de avaliar a expressão de e-caderina, osteoponina e a sensibilidade à radioterapia em carcinomas do colo uterino. Cento e onze pacientes foram incluídas no estudo e separadas em dois grupos: sensíveis e resistentes à radioterapia. A sensibilidade radioterápica foi definida para pacientes sem evidência de recidiva por pelo menos três anos após o fim do tratamento primário. A média de seguimento foi de 46 meses. Não houve relação entre a expressão de e-caderina e a sensibilidade a radioterapia ⁹¹.

Dursun *et al.*⁹², em 2007, avaliaram cinquenta e três pacientes com câncer de colo uterino estádios (FIGO 2009) IB e IIA que foram submetidas à histerectomia radical com linfadenectomia pélvica. As que tiveram linfonodo positivo em pelve, foram também submetidas a linfadenectomia para-aórtica. Trinta e três pacientes possuíam tumores menores que 4 cm, enquanto 20 possuíam tumores maior que 4 cm. A média da idade das pacientes no momento do diagnóstico era de 46 anos, e a média de tempo de seguimento foi de 33 meses. Quarenta por cento das pacientes tinham expressão de e-caderina menor que 10% e 33% receberam radioquimioterapia

pós-operatória. No total ocorreram 17 recidivas e nove mortes. As recidivas foram identificadas com uma média de 12 meses de seguimento e a análise estatística revelou que a redução da expressão de e-caderina foi relacionada com a diminuição de sobrevida livre de doença e sobrevida global ($p=0,03$), além de se relacionar com recorrências mais precoces. A perda da e-caderina não se relacionou com: Tamanho tumoral, profundidade de infiltração estromal, Invasão angiolímfática e comprometimento linfonodal.

Em 2008 Murakami *et al.*⁹³ publicaram um estudo que relacionou a perda da expressão imunoistoquímica de e-caderina com metástases linfonodais em câncer de colo uterino. Foram incluídas no estudo pacientes com estágio (FIGO2009) IB a IIB submetidas à histerectomia radical. Das 70 pacientes avaliadas, 20 (28,6%) delas apresentavam metástases linfonodais. A perda da e-caderina foi identificada em 35 (50%) pacientes. No grupo com metástases linfonodais 17 (85%) apresentavam perda da e-caderina, enquanto dentre as 50 pacientes sem metástases apenas 18 (36%) apresentavam perda da expressão da molécula $p<0,001$.

A perda da expressão da e-caderina em tumores mais avançados, que foram tratados com rádio e quimioterapia, foi avaliada em uma publicação de 2016. Foi pesquisada por imunoistoquímica a presença de VEGF, receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR), TWIST2 e e-caderina em um grupo de 61 pacientes. A perda da e-caderina foi novamente um fator de pior prognóstico⁹⁴.

Peng *et al.*⁹⁵ publicaram uma metanálise, que incluiu 20 estudos, relacionando a perda da expressão imunoistoquímica de e-caderina, com o

prognóstico em câncer do colo uterino. Em um total de 522 pacientes, a perda da e-caderina estava presente em 42,6% delas. Estas, apresentaram aumento dos parâmetros clínicos desfavoráveis, como linfonodos positivos, e também apresentaram pior sobrevida livre de doença e global.

Em 2020, Tian *et al.*⁹⁶ publicaram um estudo retrospectivo baseado na análise 203 casos de câncer cervical. Foi realizada análise prognóstica univariada e multivariada para expressão imunohistoquímica de: snail, e-caderina, SLUG, ZEB1, TWIST, vimentina e survivina. A perda de e-caderina, a hiper-expressão de SNAIL e a combinação dos dois, foram fatores independentes de pior prognóstico. Houve correlação inversa entre a expressão de SNAIL e e-caderina e ambos se relacionaram com estadiamento mais avançado e linfonodos comprometidos.

3.3.3 Catenina-beta

As cateninas (alfa, beta e gama) são proteínas citoplasmáticas que ligam a molécula de e-caderina na membrana celular às proteínas do citoesqueleto, principalmente a actina. Assim como a e-caderina, também participam da ligação célula-célula de uma maneira dependente de cálcio. O conjunto da e-caderina com as cateninas constitui o sistema e-caderina-cateninas⁹⁷.

Além dessa função estrutural na célula, a catenina-beta também participa da via de sinalização intracelular do *Wingless signaling in drosóphila* (Wnt)/Catenina-beta. Essa via ativa a proliferação celular e carcinogênese, sendo encontrada em alguns tumores malignos, principalmente nos tumores de

colón (câncer polipoide). Normalmente a catenina-beta está envolvida em um complexo proteico que a degrada. Quando essa via está ativada pelo Wnt, a catenina-beta acaba por não ser degradada e se acumular no citoplasma e núcleo da célula. Esse acúmulo leva a metilação do DNA, com consequente, proliferação celular e carcinogênese^{98,99}.

Existem evidências que as proteínas E6 e E7 do HPV, quando integradas ao genoma humano, ativem a via do Wnt/Catenina-beta participando da carcinogênese cervical^{100,101}.

Estudos com cultura de células de câncer cervical identificaram que a via do Wnt/catenin-beta, também pode participar na transição epitélio mesênquima, indiretamente, ativando os fatores de transcrição TWIST1 e fator 1 alfa induzido por hipóxia (HIF 1alfa)¹⁰².

Diferente da e-caderina, cuja perda se traduz pela redução ou desaparecimento da expressão na célula, a catenina-beta, quando perde a expressão na membrana, pode passar a ser encontrada no citoplasma e no núcleo da célula neoplásica quando a via do Wnt/catenin-beta está ativada⁹⁸.

Foi realizado estudo com 126 tumores invasivos de colo uterino, 43 lesões pré-malignas, e 20 colos uterinos normais, citado anteriormente, que avaliou a expressão de e-caderina e catenina-beta nessas amostras. O resultado mostrou uma distribuição anormal dessas proteínas, nas células de lesões pré-malignas e câncer invasivo. Não houve diferença na distribuição de catenina beta entre o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas, no câncer de colo uterino. A presença de catenina beta nuclear foi um evento raro, diferente de tumores de outras localizações⁸⁹.

Em uma análise retrospectiva de 74 casos de NIC III, 11 de carcinomas escamosos superficialmente invasivos e 27 invasivos os autores encontraram diferença entre a expressão citoplasmática de catenina-beta entre os tumores invasivos e pré-invasivos¹⁰³.

Outro estudo retrospectivo com 51 pacientes submetidas a histerectomia radical por adenocarcinoma de colo uterino, cujos espécimes foram submetidos à pesquisa de catenina-beta por imunistoquímica. Foi identificada 65% de expressão aberrante (perda parcial ou total da expressão em membrana) que se relacionou negativamente com a sobrevida e com o estadiamento FIGO 2009. Porém não houve relação com o comprometimento linfonodal¹⁰⁴.

Anteriormente foi discutido um estudo, onde, em conjunto com a e-caderina a perda da catenina-beta em membrana citoplasmática foi um fator de pior prognóstico em câncer de colo uterino. Veremos a seguir o mesmo resultado em relação ao surgimento da vimentina^{89,105}.

Em um estudo publicado em 2014, onde 374 tumores de orofaringe foram avaliados, a perda de catenina-beta se associou a marcadores clínicos de pior prognóstico¹⁰⁶.

3.4 Vimentina

A superfamília dos filamentos Intermediários (FI), inclui pelo menos 65 tipos diferentes de proteínas em humanos. A vimentina é um tipo de FI que é abundantemente expresso em fibroblastos e células endoteliais, é considerado um elemento dominante no citoesqueleto e na determinação da estabilidade mecânica de fibroblastos²⁵.

A vimentina desperta interesse, pois é um elemento presente e característico de células mesenquimais, mas pode ser expresso em carcinomas. No colo do útero, sua expressão é muito mais frequente em células cancerosas do que em tecido normal²⁶.

Durante o processo de TEM a célula epitelial passa a apresentar características mesenquimais. Ao invés de orientação apical/basal e formato de bloco, a célula mesenquimal tem formato de fuso com orientação frente/costas. Para que isso ocorra as fibras de actina do citoesqueleto são reorganizadas e a célula passa a expressar também vimentina. O fator de transcrição ZEB, inibe a formação da junções de e-caderina e induz a expressão dos genes codificadores de vimentina²³.

A vimentina do citoesqueleto confere plasticidade à célula, o nome vimentina vem da palavra latina *vimentum* que significa vime (hastes flexíveis longas e resistentes, utilizadas para fazer cestos e amarrar). A vimentina surge inicialmente, em um tipo celular altamente migratório, quando o embrião ainda possui apenas duas camadas (endoderma e ectoderma), e as células epiteliais passam a migrar para formar a fenda mesodérmica. Nessas primeiras células mesenquimais, o gene das queratinas é silenciado enquanto o da vimentina é

ativado. A expressão fisiológica pós-natal de vimentina é restrita à: fibroblastos, células endoteliais, linfócitos e diversas células especializadas do cérebro e do timo¹⁰⁷.

Durante os processos não relacionados ao câncer de: embriogênese, cicatrização de feridas, formação de fibrose e aos relacionados ao câncer de invasão e metástase, a vimentina desempenha um grande papel conferindo mobilidade às células. Ela interage com: microtúbulos, actina, moléculas de adesão focal e junções aderentes, regulando estas proteínas, durante a migração celular. A vimentina também promove a mobilidade celular integrando estímulos mecânicos do meio ambiente, modulando a dinâmica dos microtúbulos e da rede de actina miosina¹⁰⁷.

Apesar da presença de vimentina em carcinomas configurar quase sempre um fator de pior prognóstico, a função do gene *VIM*, nestes tecidos, pode ter caráter ambíguo. A metilação é um processo epigenético que silencia a expressão daquele gene¹⁰⁸. O gene *VIM* é o regulador da produção de vimentina. Em tecidos normais epiteliais do cólon, a expressão proteica de vimentina é negativa, apesar disso a transcrição do gene *VIM* é ativa, com um baixo nível de metilação. No tumor colônico ocorrem maiores taxas de metilação. Chen *et al.*¹⁰⁹ encontraram 45 de 46 casos sem metilação em tecidos normais, Em dois grupos independentes de pacientes com tumores colônicos, encontraram 38 de 46 casos (83%) e 57 em 107 (53%). Outros autores confirmaram esses achados em estudos mais recentes propondo que, a detecção de metilação do gene da vimentina em fezes, seja usado como teste diagnóstico e prognóstico^{110,111}.

Jung *et al.*¹¹², em 2011, realizaram um estudo com sete linhas de cultura de células de câncer cervical e 50 amostras de pacientes distribuídas por diversos estágios diferentes de transformação maligna (10 amostras de colo uterino normal, 10 amostras de NIC I, 10 de NIC II, 10 de NIC III e 10 de câncer cervical invasivo). Mostraram que, nas culturas de células houve relação entre a metilação e o silenciamento do gene *VIM* e que a hiperexpressão exógena aumentou ligeiramente a proliferação e migração das células. Para as amostras de tecido, esses autores encontraram, metilação ausente em tecidos normais, pouca metilação em NIC I e II e maior metilação em NIC III e tumores invasivos. Concluíram então que, no câncer de colo do útero, o aumento da metilação do gene *VIM* levou a uma maior transformação de células normais em células cancerosas, o que sugere que esse gene possa atuar como um supressor de tumor e que a metilação do gene *VIM* poderia ser usada como um teste diagnóstico. Porém, nos experimentos com culturas de células, a expressão de vimentina conferiu características malignas a essas células.

Em 2014, Lee *et al.*¹¹³ publicaram um estudo realizado na Coreia. O grupo estudado continha inicialmente nove pacientes com tumores estágio IB e cinco IIA. Para esse grupo pequeno de pacientes, foi realizado um sequenciamento genômico completo de metilação. Nesta etapa os pesquisadores encontraram 32 genes com perfil de metilação diferente ($p < 0,001$) entre os estágios IB e IIA. Dentre estes genes, os pesquisadores selecionaram o da vimentina, para maior investigação por apresentar a maior diferença. Selecionaram então 54 pacientes que foram diagnosticadas

com carcinoma de células escamosas (CCE), e um grupo controle que era composto de 22 pacientes que foram submetidas à histerectomia por doenças benignas. Todas as pacientes portadoras de CCE foram submetidas à tratamento primário cirúrgico entre 1998 e 2004. O objetivo do estudo era avaliar quantitativamente a metilação do gene *VIM* e comparar com a sobrevida. Todas as pacientes do grupo controle apresentavam metilação inferior a 10%. Quando comparado com tecidos normais, 22 (40,8%) pacientes apresentaram metilação do gene *VIM* maior que 10%, em tecidos afetados pela neoplasia ($p < 0,001$), o que sugere que o gene *VIM* é alvo de metilação no CCE. Os autores selecionaram então aleatoriamente das pacientes com câncer, seis do grupo com hipermetilação ($>10\%$) e seis do grupo com baixa metilação ($<10\%$) para quantificar os níveis de RNA mensageiro para vimentina. A quantificação de RNA foi menor no grupo da hipermetilação ($p < 0,01$). Concluíram então que a metilação inibe a transcrição da vimentina.

A média da idade das pacientes foi de 47,6 anos (variando entre 23 e 70 anos). Vinte e nove pacientes (53,7%) foram diagnosticadas no estágio I e, 25 (46,3%) foram diagnosticadas no estágio II. Quarenta pacientes (74,1%) receberam tratamento adjuvante após a cirurgia. Entre as 54 pacientes, 10 (18,5%) tinham comprometimento parametrial na análise patológica e 12 (22,2%) tinham metástase linfonodal pélvica. O tempo médio de seguimento das pacientes foi de 30,5 meses (variando entre 1 e 113 meses). Onze pacientes (20,4%) tiveram recidivas e uma paciente faleceu devido à progressão do tumor. Ao comparar as 22 pacientes que

apresentavam hipermetilação com as 32 que apresentavam hipometilação, a análise estatística revelou que a metilação do gene *VIM* foi significativamente associada com maior sobrevida, entre as pacientes com CCE. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 91,7% para o grupo que sofreu metilação, comparado com 68,9% para pacientes que não sofreram metilação Llog rank $p=0,036$ ¹¹³.

No carcinoma hepatocelular a expressão de vimentina, detectada por imunistoquímica, está diretamente associada com metástases, revelando que a vimentina pode ter importante relação não só com a agressividade local do tumor mas, também, com a capacidade de desenvolver metástases em outros tecidos¹¹⁴.

Em outro estudo publicado em 2012, realizado na China, foram analisadas três moléculas: vimentina, e-caderina e catenina-beta por imunistoquímica em material proveniente de peças cirúrgicas arquivadas. O grupo do estudo era formado por 135 pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas do colo uterino que haviam sido submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia regional. O grupo controle era constituído por 55 pacientes que haviam realizado histerectomia por causas não oncológicas. O período de seguimento variou de 2 a 70 meses após a cirurgia (média de 30,2 meses). A análise imunistoquímica revelou alta expressão de e-caderina e catenina-beta, além de expressão negativa de vimentina em todos os tecidos normais. Nos tecidos acometidos por câncer a intensidade da expressão de e-caderina e catenina-beta variou inversamente de acordo com o grau do tumor. Já a vimentina variou sua

expressão, sendo maior nos tumores indiferenciados. A baixa expressão de e-caderina e catenina-beta, e a alta expressão de vimentina se relacionaram com o grau do tumor, recidivas e metástases. Na análise multivariada a alta expressão de e-caderina e catenina-beta foram um fator independente de bom prognóstico, enquanto a alta expressão de vimentina foi um fator independente de mau prognóstico. Houve significância estatística entre a expressão de vimentina ($p=0,034$) e de e-caderina ($p=0,002$), com a sobrevida global¹⁰⁵.

Em mais um estudo coreano retrospectivo, publicado em 2012 com 119 pacientes, foi realizada a pesquisa imunoistoquímica para vimentina, e-caderina, Snail-1 e EGFR. A casuística foi dividida em 81 casos de carcinoma *in situ*, 17 de carcinoma superficialmente invasivo e 21 de carcinoma invasivo, todos de origem escamosa. Os autores encontraram diferença para perda de e-caderina e ganho de vimentina entre os três grupos, sendo maior nos tumores invasivos, menos intensa nos superficialmente invasivos e menor ainda nas lesões não invasivas⁸³.

Em outro estudo chinês de 2015, a expressão imunoistoquímica de vimentina também se relacionou com a expressão de Ki67 (um marcador de proliferação celular). A casuística compreendeu 57 casos de carcinoma escamoso do colo uterino. Houve relação positiva destes marcadores com, grau do tumor, comprometimento linfonodal e invasão local¹¹⁵.

Em 2017 foi publicado mais um trabalho chinês que encontrou resultados discordantes aos do estudo apresentado anteriormente em relação a associação entre Ki67 e vimentina. Houve uma correlação

negativa entre a expressão de vimentin e Ki67. Isso provavelmente ocorreu pelo estresse oxidativo da célula que expressava vimentina gerando um *feedback* negativo em relação à proliferação celular. Foram avaliadas 130 pacientes que realizaram tratamento cirúrgico para carcinoma do colo uterino. Foi realizada imunoistoquímica para vimentina, p53, podoplanina e Ki67. A expressão de vimentina foi um fator isolado de pior prognóstico e também se associou com comprometimento linfonodal¹¹⁶.

4 MÉTODOS

4.1 Modelo de Estudo

Este é um estudo longitudinal, retrospectivo, observacional, baseado na análise de dados contidos nos prontuários eletrônicos, relatórios anatomopatológicos e na investigação de variáveis histológicas e imunoistoquímicas em amostras representativas dos tumores incluídas em parafina. Foram incluídas pacientes com câncer de colo uterino submetidas a cirurgia primária de 1999 a 2017, atendidas no ICESP.

4.2 Questões éticas

Este estudo foi registrado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) em 05/10/2015 (protocolo 1.294.094) e atende aos preceitos éticos, como proposto pela legislação vigente da Resolução 466/2012 (Anexo B)

4.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídas no estudo pacientes com diagnóstico de câncer do colo do útero, tipos histológicos escamoso, adenocarcinoma e adenoescamoso, submetidas a tratamento cirúrgico primário com finalidade curativa, com ou sem tratamento adjuvante clínico e/ou radioterapia e que foram submetidas a linfadenectomias pélvicas e/ou paraórtica.

4.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídas pacientes:

- a) com tratamento clínico ou radioterapia prévias;
- b) em ciclo gravídico-puerperal;
- c) submetidas a cirurgias de caráter apenas paliativo;
- d) submetidas a histerectomia, porém sem linfadenectomia;
- e) com histologias diferentes de carcinoma escamoso, adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso.

4.5 Seleção de Pacientes e Estudo Anatomopatológico

De 2008 a 2017 foram atendidas no ICESP 1445 pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino que realizaram o tratamento no HC/FMUSP (1999 a 2008) ou no ICESP (2008-2017). Destas, 1095 não realizaram tratamento cirúrgico. Em uma primeira análise, foram separadas 350 pacientes que haviam realizado tratamento cirúrgico. Foram incluídas 185 pacientes elegíveis com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma

do colo do útero tratadas no ICESP/HC FMUSP, no período de 1999-2017 (Anexo C). Destas, 141 tinham material anatomopatológico disponível para revisão (Figura 2).

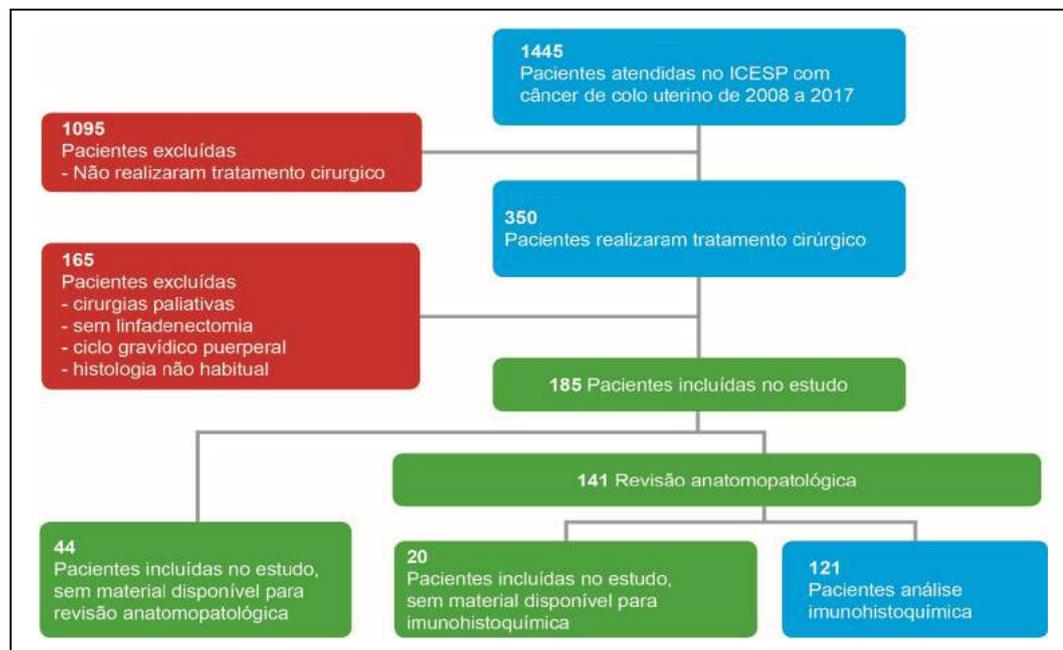


Figura 2 - Seleção de pacientes para o estudo

Do prontuário eletrônico extraímos os seguintes dados: idade, cor da pele, escolaridade, estado civil, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), resultado do exame físico e exames de imagem, estadiamento FIGO, data do diagnóstico, data do último seguimento, tipo e data de eventos desfavoráveis (recorrência, óbito), tipo de tratamento adjuvante. Foram retirados dos relatórios anatomopatológicos as seguintes informações: tamanho do tumor, profundidade de invasão do colo, comprometimento parametrial, comprometimento vaginal, comprometimento das margens cirúrgicas, número de linfonodos pélvicos e paraórticos retirados, número de linfonodos pélvicos e paraórticos comprometidos. As lâminas referentes ao tumor foram revisadas

por patologista especialista em ginecologia oncológica, da equipe do ICESP, para análise das seguintes variáveis: tipo histológico, graduação histológica, associação com lesões precursoras, relação entre área tumoral e estroma intratumoral, infiltração linfocitária intratumoral, características da frente de infiltração tumoral, infiltração linfocitária peritumoral, presença de eosinófilos intra e peritumorais e embolização angiolinfática.

Para caracterização das variáveis histológicas foram integradas as informações das peças de conização e histerectomia.

A tipagem histológica foi realizada segundo critérios da Classificação Histológica dos Tumores da Organização Mundial da Saúde, edição de 2014¹¹⁷. Foram incluídos os tipos histológicos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso. Os tumores foram graduados de 1 a 3, correspondentes, respectivamente, a neoplasias bem diferenciada, moderadamente diferenciada e pouco diferenciada. Foi observada a associação com lesões intraepiteliais escamosas (neoplasia intraepitelial escamosa, NIC) e lesões glandulares *in situ* (sim ou não).

Para determinação do tamanho do tumor, foram utilizados os critérios descritos a seguir. Para as pacientes que não realizaram conização prévia, foi considerado o tamanho do tumor descrito no laudo da histerectomia. Quando esse dado não estava descrito, considerou-se o tamanho descrito na ressonância magnética e quando este exame não havia sido realizado, considerou-se o tamanho descrito no exame físico. Para as pacientes que realizaram conização prévia, foram analisadas as descrições nas duas peças cirúrgicas e foi feita a recomposição considerando o tamanho nos dois

espécimes e a consistência com os exames clínico e de imagem. Em relação as margens cirúrgicas foram consideradas comprometidas somente quando o tumor estava presente na margem.

A invasão angiolifática foi avaliada em espaços revestidos por células endoteliais fora do tumor e foi classificada como ausente, presente em área focal peritumoral, presente, multifocal, em parede do colo, ou presente extracervical.

Em relação à profundidade de invasão, foi considerada a maior distância entre a membrana basal ou superfície e o tumor em profundidade.

A determinação de parede cervical livre de neoplasia foi feita recuperando a informação do relatório original ou, quando esta não estava referida, foi calculada considerando-se o nível de infiltração e a espessura da parede cervical, esta última definida pela medida nos cortes histológicos aliada à dimensão no método de imagem, quando este estava disponível.

A fração de estroma intratumoral foi avaliada subjetivamente pela relação de volume tumor/estroma e classificada como baixa (neoplasia>estroma), moderada (neoplasia=estroma) e alta (neoplasia<estroma).

A infiltração do estroma tumoral por células imunes, denominada como linfócitos infiltrantes no tumor ou *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) foi avaliada através dos critérios de Salgado *et al.*¹¹⁸, e expressa em porcentagens. Categorias foram definidas segundo critérios sugeridos por Salgado *et al.*¹¹⁸: ausente, discreta (<10%, moderada (20% a 40%) ou intensa (50% a 90%).

A infiltração linfocitária peritumoral foi definida como ausente, discreta, moderada ou intensa, a depender da quantidade de células linfoides presentes na interface do tumor com o tecido normal.

A presença de eosinófilos foi avaliada como ausente, discreta, moderada ou intensa, a depender da sua presença, tanto na área peritumoral como intratumoral. A fibroplasia intratumoral foi categorizada subjetivamente em: ausente, discreta, moderada e intensa.

A frente de infiltração neoplásica foi classificada nas seguintes categorias: contornos expansivos, contornos infiltrativos em blocos neoplásicos, contornos infiltrativos em células isoladas ou agrupamentos lineares/pouco coesos, quando a interface da neoplasia com o tecido normal.

Linfonodos parametriais livres e comprometidos foram considerados como linfonodos pélvicos (Quadro 2).

Quadro 2 - Resumo das variáveis anatomopatológicas

Variável	Classificação
Tipo histológico	<ul style="list-style-type: none"> • Escamoso • Adenocarcinoma • Adenoescamoso
Grau histológico	1,2 e 3
Associação com NIC	Sim/Não
Tamanho AP	milímetros
Espessura	milímetros
Parede cervical livre	milímetros
Extensão vagina	Sim/Não
Extensão parametrial	Sim/Não
Extensão para corpo uterino	Sim/Não
Linfonodos comprometidos	Sim/Não
Número linfonodos pélvicos direitos	número
Número de linfonodos pélvicos esquerdos	número
Número de linfonodos paraórticos	número
Número de linfonodos PD comprometidos	número
Número de linfonodos PE comprometidos	número
Número de linfonodos PA comprometidos	número
Estroma intratumoral	<ul style="list-style-type: none"> • 1: Escasso (neoplasia > estroma) • 2: Moderado (neoplasia = estroma) • 3: Extenso (neoplasia < estroma)
Infiltração linfocitária intratumoral (numérica)	Porcentagem
Infiltração linfocitária (categorias) (Salgado <i>et al.</i> ¹¹⁸)	<ul style="list-style-type: none"> • ausente • discreta (<10%) • moderada (20%-40%) • intensa (50%-90%)
Frente de infiltração neoplásica	<ul style="list-style-type: none"> • Contornos expansivos • Contornos infiltrativos em blocos neoplásicos • Contornos infiltrativos em células isoladas ou agrupamentos lineares/pouco coesos
Infiltração linfocitária peritumoral	<ul style="list-style-type: none"> • ausente • discreta • moderada • intensa
Presença de eosinófilos intra/peritumorais	<ul style="list-style-type: none"> • ausente • discreta • moderada • intensa
Embolização angiolinfática	<ul style="list-style-type: none"> • ausente • presente, focal, peritumoral • presente, multifocal em parede do colo • presente, extracervical

NIC = Neoplasia intraepitelial; PA = Paraórtico; PD = Pélvico direito; PE = Pélvico esquerdo.

Na revisão dos preparados histológicos foram selecionadas duas áreas na frente de infiltração (interface com o tecido não neoplásico em seu ponto de maior profundidade de invasão), duas áreas em porção central da neoplasia e eventuais áreas com morfologia distinta para construção de blocos de arranjos em matriz de amostras teciduais para realização do exame imunoistoquímico (Figura 3).

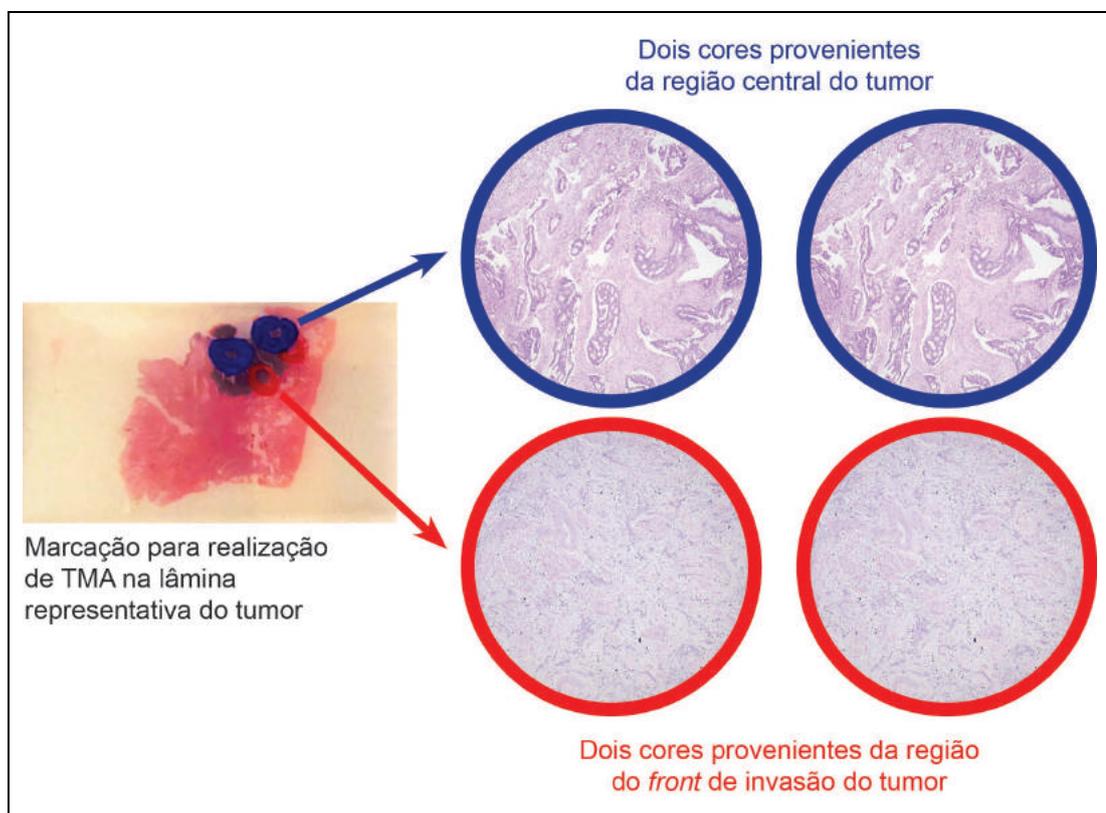


Figura 3 - Marcação das áreas do tumor selecionadas para estudo imunoistoquímico em blocos com arranjo em matriz de amostras teciduais (*Tissue micro array* [TMA]). Com tintas azul (centro tumoral) e vermelho (*front* de invasão), as áreas são marcadas para compor os TMAs

4.6 Construção dos Blocos de Arranjo em Matriz de Amostras Teciduais (*Tissue micro array* [TMA])

Após a revisão e marcação das lâminas dos 141 casos que tinham lâminas disponíveis, foram solicitados os respectivos blocos para que as áreas selecionadas fossem retiradas para a confecção dos blocos de TMA. Houve acesso aos blocos de 121 pacientes (Figura 2).

Foram retirados cilindros de 2,0 mm de diâmetro das áreas selecionadas do tecido em cada bloco de parafina, designado bloco doador. Estes cilindros foram enxertados em um bloco de parafina receptor em linhas e colunas com um intervalo de 1,0 mm entre cada cilindro, obedecendo à orientação de um mapa de planejamento. Foi utilizado um instrumento de precisão para construção de TMA do fabricante Beecher Instruments, Silver Spring®, MD, posicionado em bancada fixa para trabalho. Após finalização dos blocos receptores, estes foram aquecidos por 10 minutos na temperatura de 60°C e selados para obtenção dos cortes histológicos. Foram realizados cortes histológicos de 3 µm de espessura em micrótomo convencional, utilizando lâminas apropriadas da marca Starfrost® slides, com técnica padronizada (Figura 4).

Os primeiros cortes histológicos foram corados pela técnica da hematoxilina-eosina (HE) e verificada eventuais perdas.

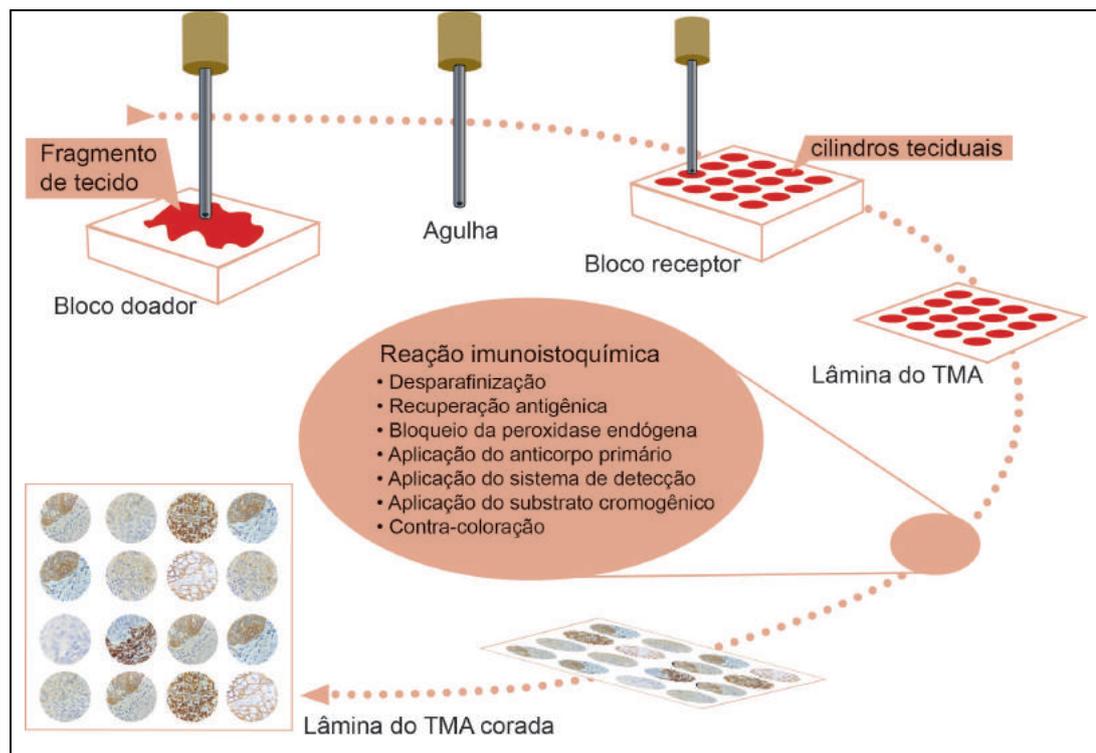


Figura 4 - Procedimento esquematizado da elaboração de um bloco de TMA para imunistoquímica

4.7 Exame Imunistoquímico

As reações imunistoquímicas foram realizadas no Laboratório Bacchi - Consultoria em Patologia, Botucatu, SP.

Cortes histológicos dos TMAs com 3 μ de espessura foram dispostos em lâminas Starfrost® para realização das reações imunistoquímicas para Ki-67, p53, p16, vimentina, catenina-beta, e-caderina, e L1CAM. Após sua realização, os cortes histológicos foram colocados em estufa a 60°C no período de 90 a 120 minutos. Depois, as lâminas foram colocadas em banho próprio na máquina PTLINK (Dako®), conforme padronização para o marcador, onde a desparafinização e recuperação antigênica eram realizados simultaneamente. As reações imunistoquímicas foram realizadas

com sistema de detecção Envision FLEX (Dako®). A revelação das reações foi feita com diaminobenzidina diluída em tampão (Dako®). Foi feita a contracoloração com hematoxilina de Mayer. Os marcadores, com seus clones, fabricante, diluição e método de recuperação antigênica, estão listados no Quadro 3.

Quadro 3 - Especificações técnicas dos anticorpos primários utilizados nas reações imunoistoquímicas

Marcador	Clone	Fabricante	Diluição	Recuperação antigênica	Tempo de recuperação antigênica
L1CAM	14.10	Covance (San Diego, USA)	1:300	Citrato pH 6.1	20 min
E-caderina	EP700Y	Cell Marque (Rocklin, CA USA)	1:100	Tris-EDTA pH 9.0	40 min a 97°C
Catenina-beta	14	Cell Marque (Rocklin, CA USA)	1:1500	Tris-EDTA pH 9.0	20 min a 97°C
p53	DO-7	Dako (Glostrup, Denmark)	1:2	Tris-EDTA pH 9.0	20 min
p16-INK4A	G175-405	Zeta (California, USA)	1:200	Citrato pH 6.1	20 min a 97°C
Vimentina	V9	Dako (Glostrup Denmark)	pré-diluído	Citrato pH 6.1	20 min a 97°C
Ki-67	MIB1	Dako (Glostrup Denmark)	1:500	Citrato pH 6.1	20 min a 97°C

4.8 Interpretação das Reações Imunoistoquímicas

As lâminas coradas dos TMAs foram avaliadas por patologista especialista em ginecologia oncológica, da equipe do ICESP, sem acesso aos dados clínicos e cirúrgicos. Cada marcador imunoistoquímico foi avaliado em sequência de acordo com o mapa, um de cada vez. Quando todos as lâminas de um marcador haviam sido lidas, se iniciava a leitura do marcador seguinte, eliminando dessa maneira possíveis geradores de viés entre os marcadores.

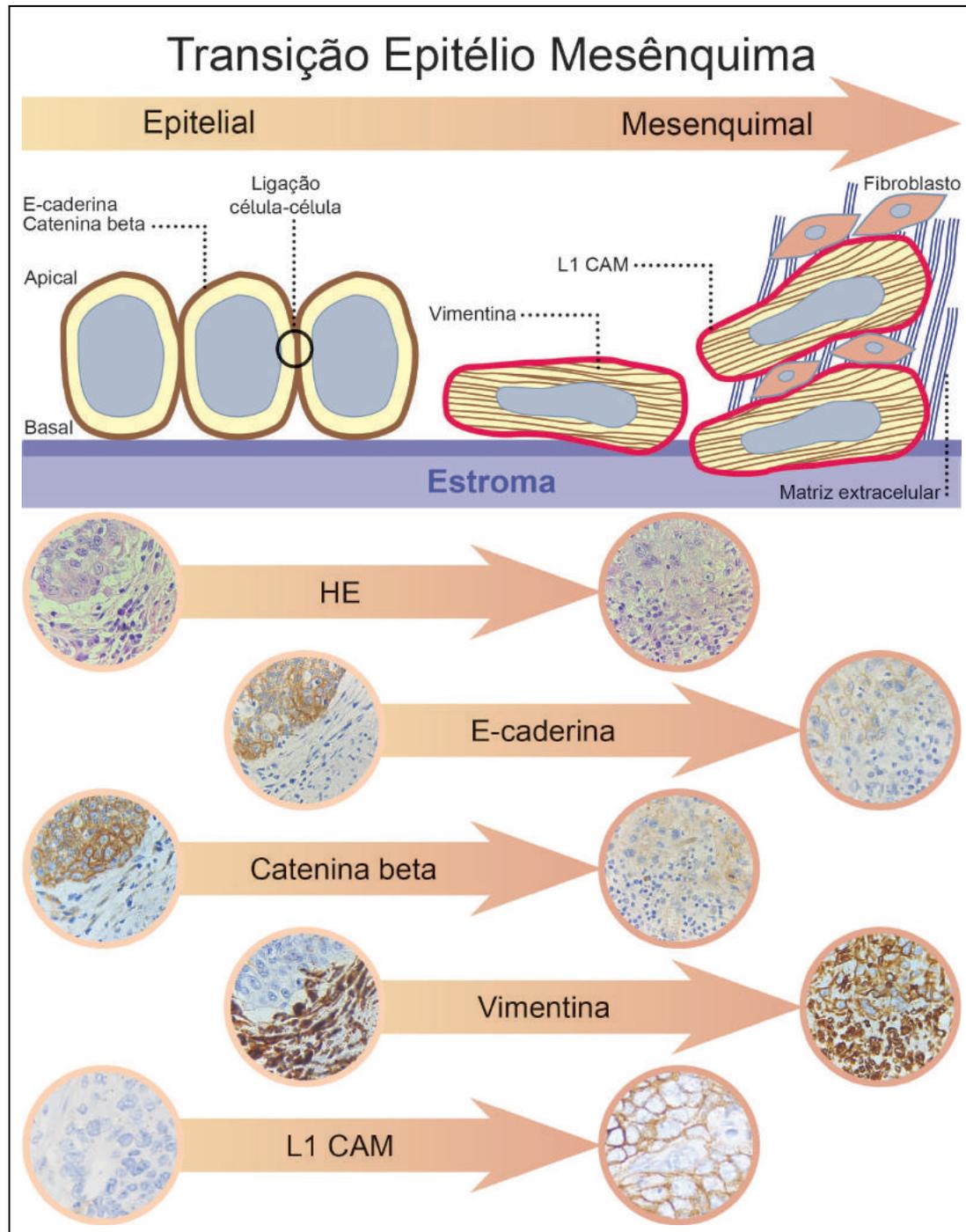
L1CAM foi avaliado quanto a expressão em membrana citoplasmática e expresso em porcentagem de células neoplásicas positivas. A partir da fração de células coradas, essa variável foi analisada de maneira quantitativa e foram também criadas as categorias: menor que 0% e maior que 0% e menor que 10% e maior que 10%.

Para e-caderina foi considerada a positividade em membrana citoplasmática. A imunorreatividade foi avaliada semiquantitativamente com base na intensidade e distribuição, segundo critérios de Liu *et al.*¹¹⁹. A intensidade foi categorizada em: negativa (0), fracamente positiva (1), moderadamente (2) e fortemente positiva (3). A distribuição foi categorizada em: 0, negativo; 1 ($\geq 10\%$); 2 (de 11% a 50%); 3 (de 51% a 80%) e 4 ($\geq 80\%$). O escore final é obtido por meio da multiplicação dos escores de intensidade e distribuição e pode variar de 0 a 12. Foi considerado imunorreatividade preservada os casos com escores maiores que 4 e reduzida menor ou igual a 4¹¹⁹.

Para a catenina-beta, as expressões citoplasmática e de membrana celular foram classificadas com os mesmos critérios descritos para e-caderina. Além das expressões de membrana e citoplasmática, foi avaliada expressão nuclear, e categorizada como presente ($>1\%$ de células positivas) ou ausente.

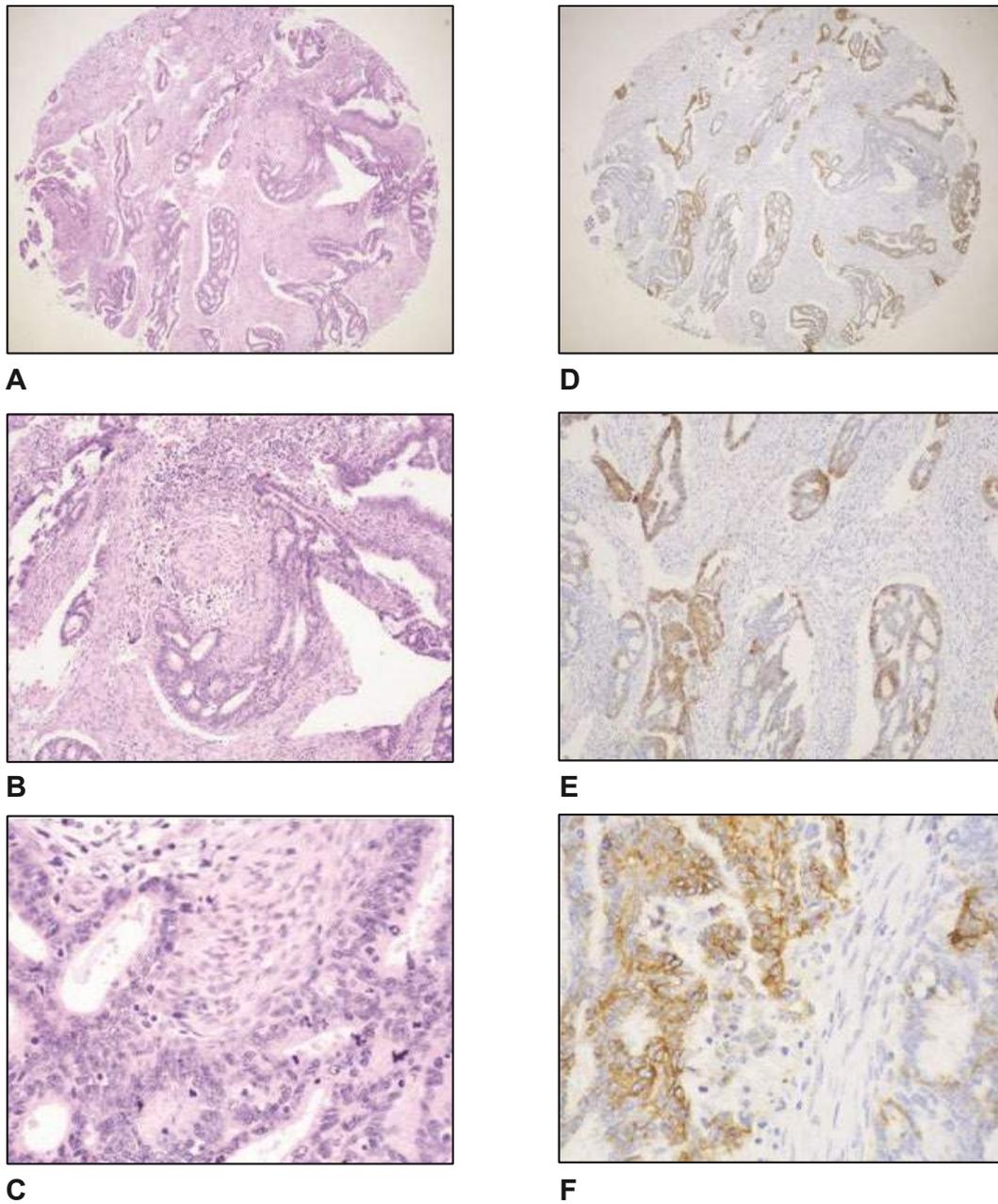
A expressão de vimentina foi avaliada em citoplasma e categorizada inicialmente como negativo, positivo focal quando menos de 50% das células tumorais estavam coradas e positivo difuso quando mais de 50% das células estavam coradas. Posteriormente também foi categorizada como negativa e positiva (qualquer fração de expressão).

As Figuras de 5 a 15 demonstram alguns exemplos dos resultados das reações imunohistoquímicas para L1CAM, e-caderina, catenina beta e vimentina.



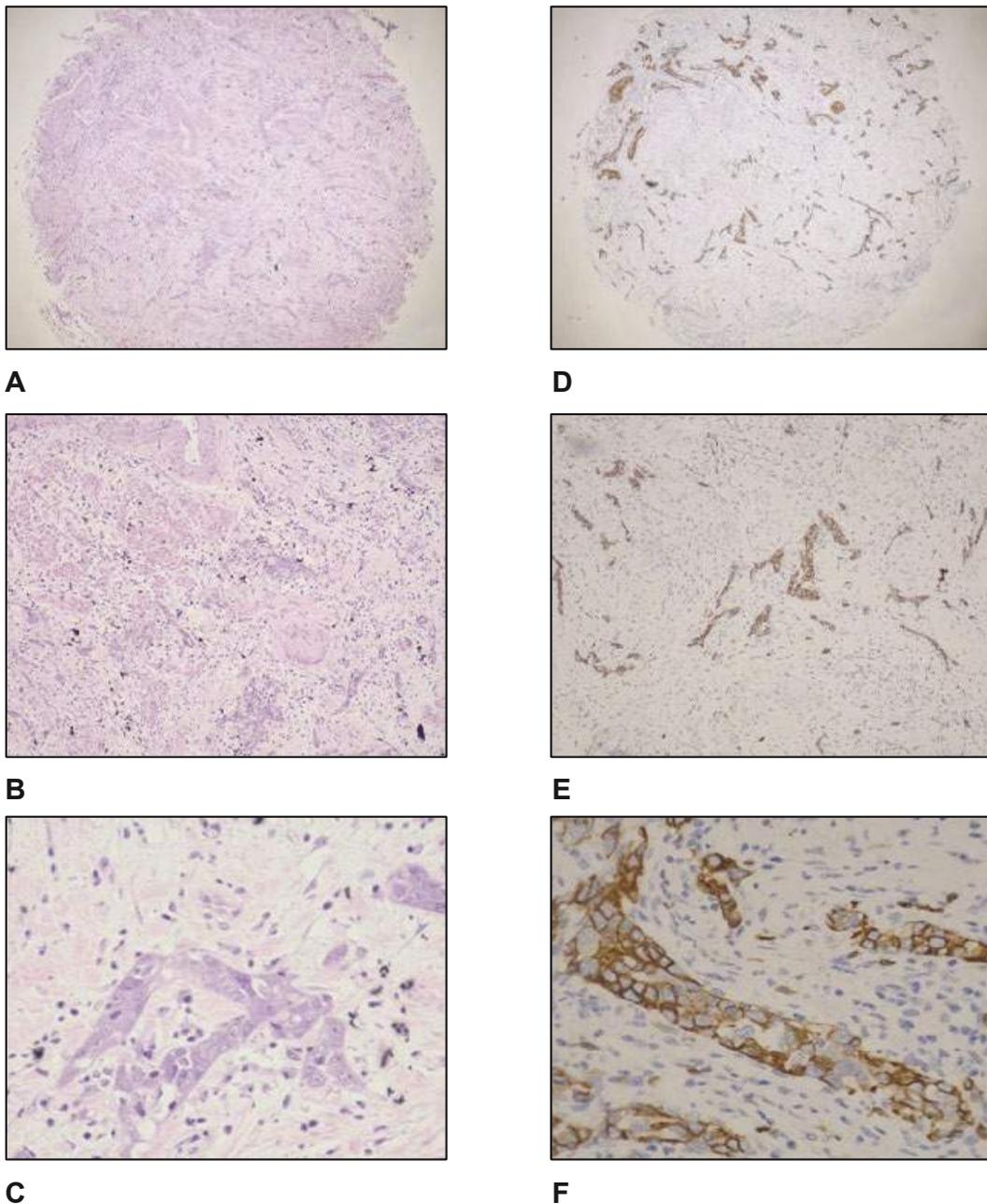
HE: Hematoxilina-eolina

Figura 5 - Esquema do processo de transição epitélio mesênquima e fotomicrografias correspondentes aos microarranjos teciduais de cada variável imunohistoquímica e HE (aumentos de 1000X)



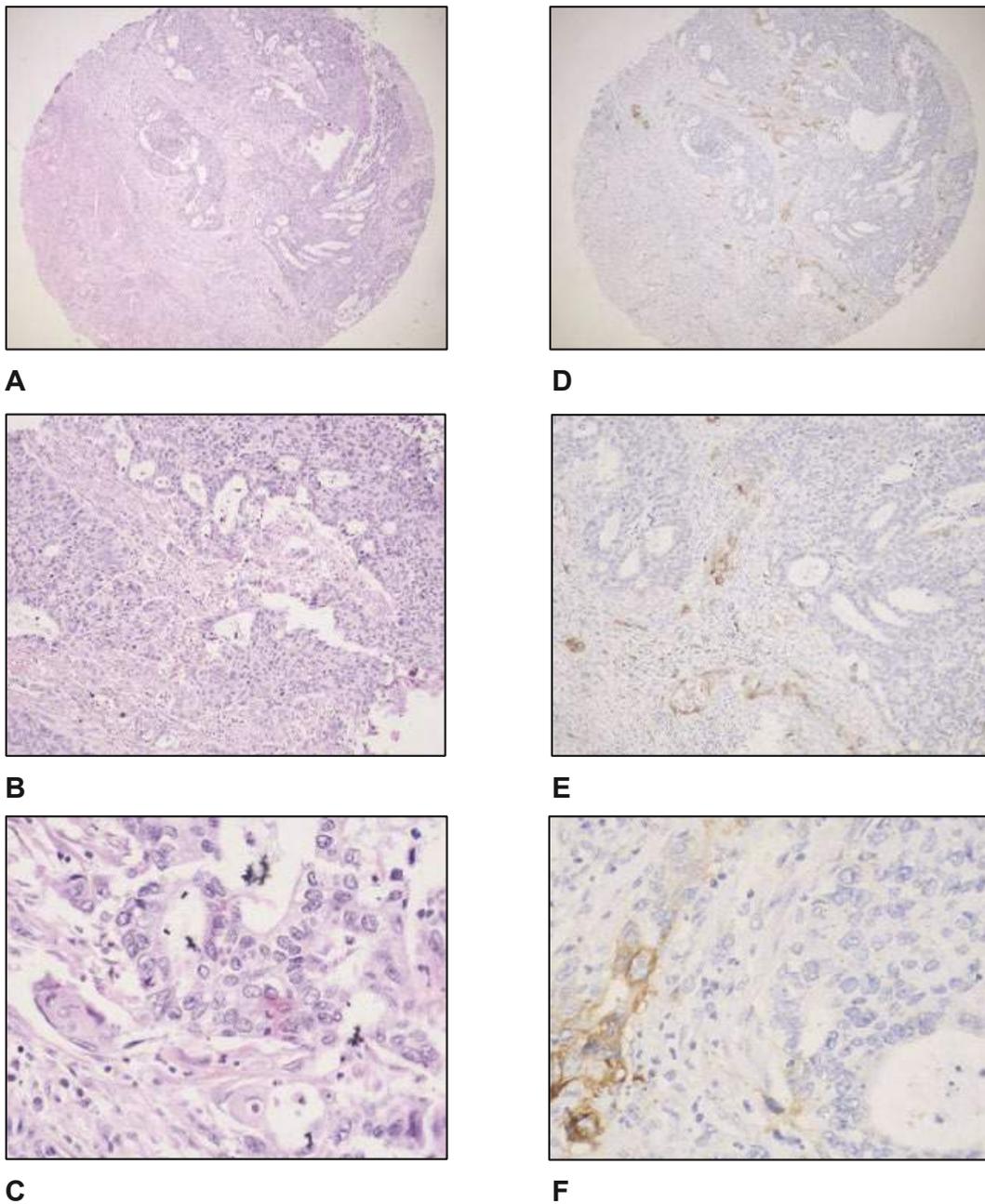
Fonte: acervo pessoal

Figura 6 - Adenocarcinoma invasivo, do tipo usual, core do centro tumoral. A, B e C: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X e 200X). D, E e F: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade para o L1cam (40%; aumentos de 40X, 100X e 200X)



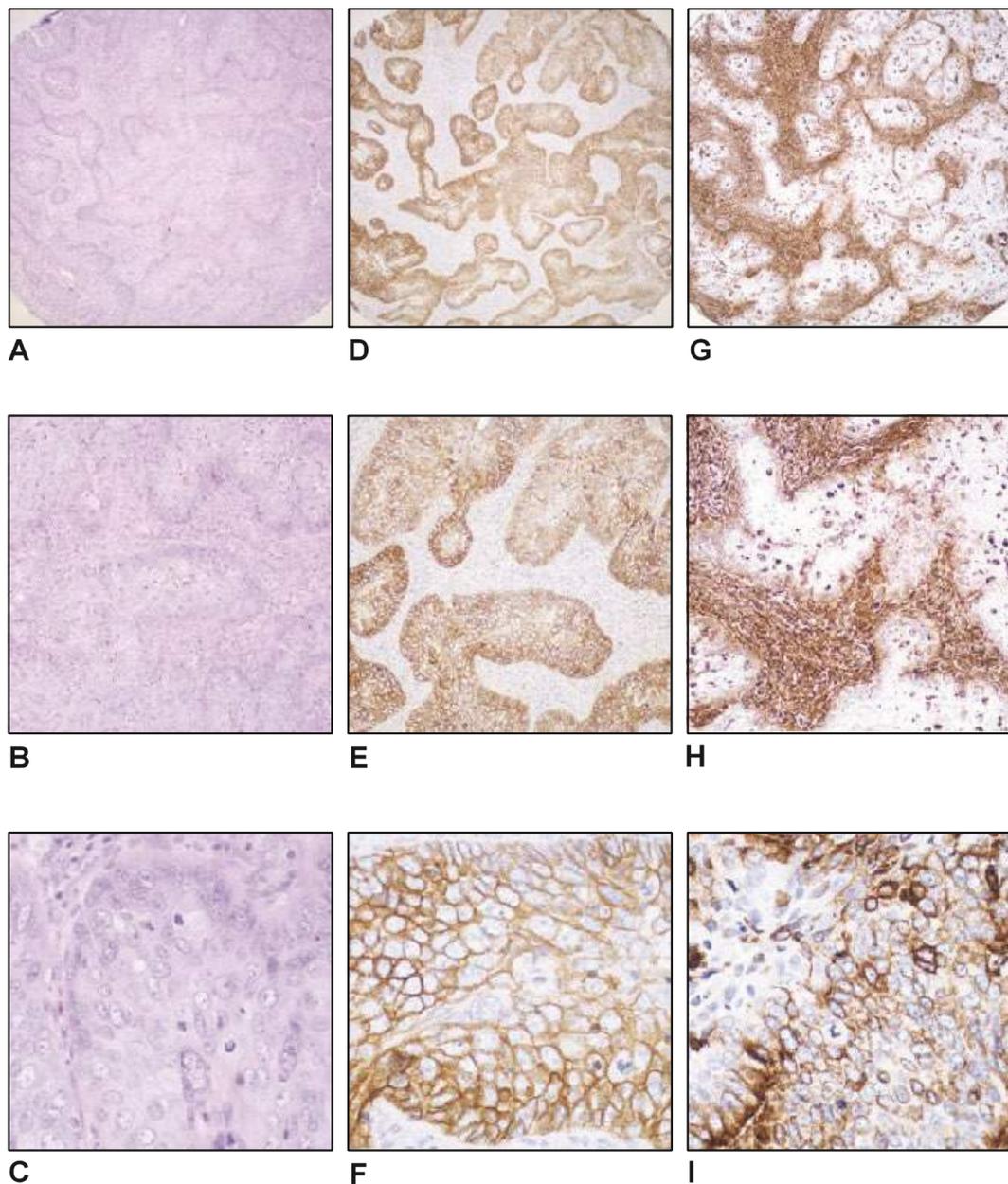
Fonte: acervo pessoal

Figura 7 - Carcinoma de células escamosas invasivo pouco diferenciado, core do *front* tumoral. A, B e C: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X e 200X). D, E e F: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade para o L1cam (90%; aumentos de 40X, 100X e 200X)



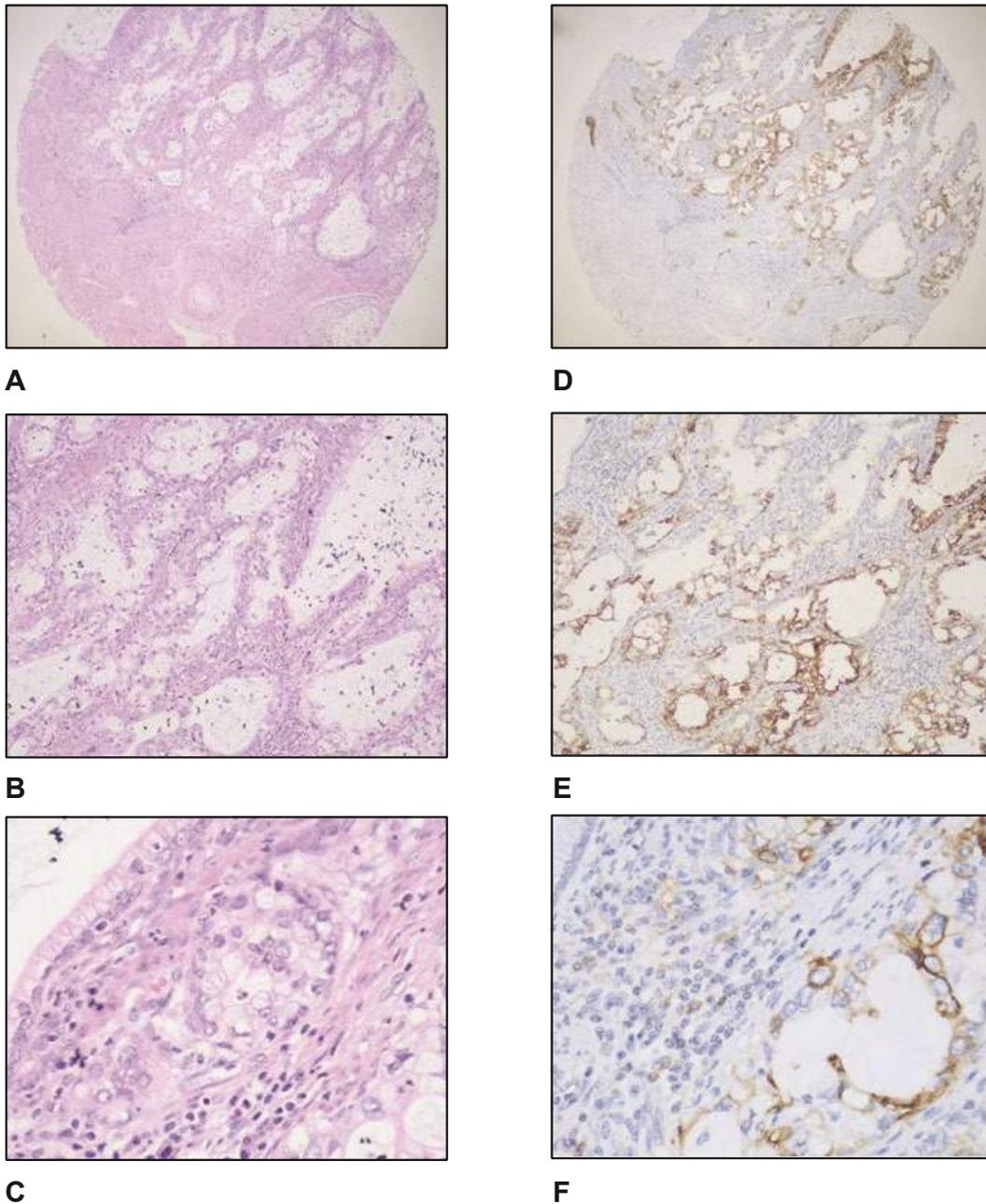
Fonte: acervo pessoal

Figura 8 - Carcinoma adenoescamoso invasivo, core do *front* tumoral. A, B e C: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X e 200X). D, E e F: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade para o L1cam (20%; aumentos de 40X, 100X e 200X)



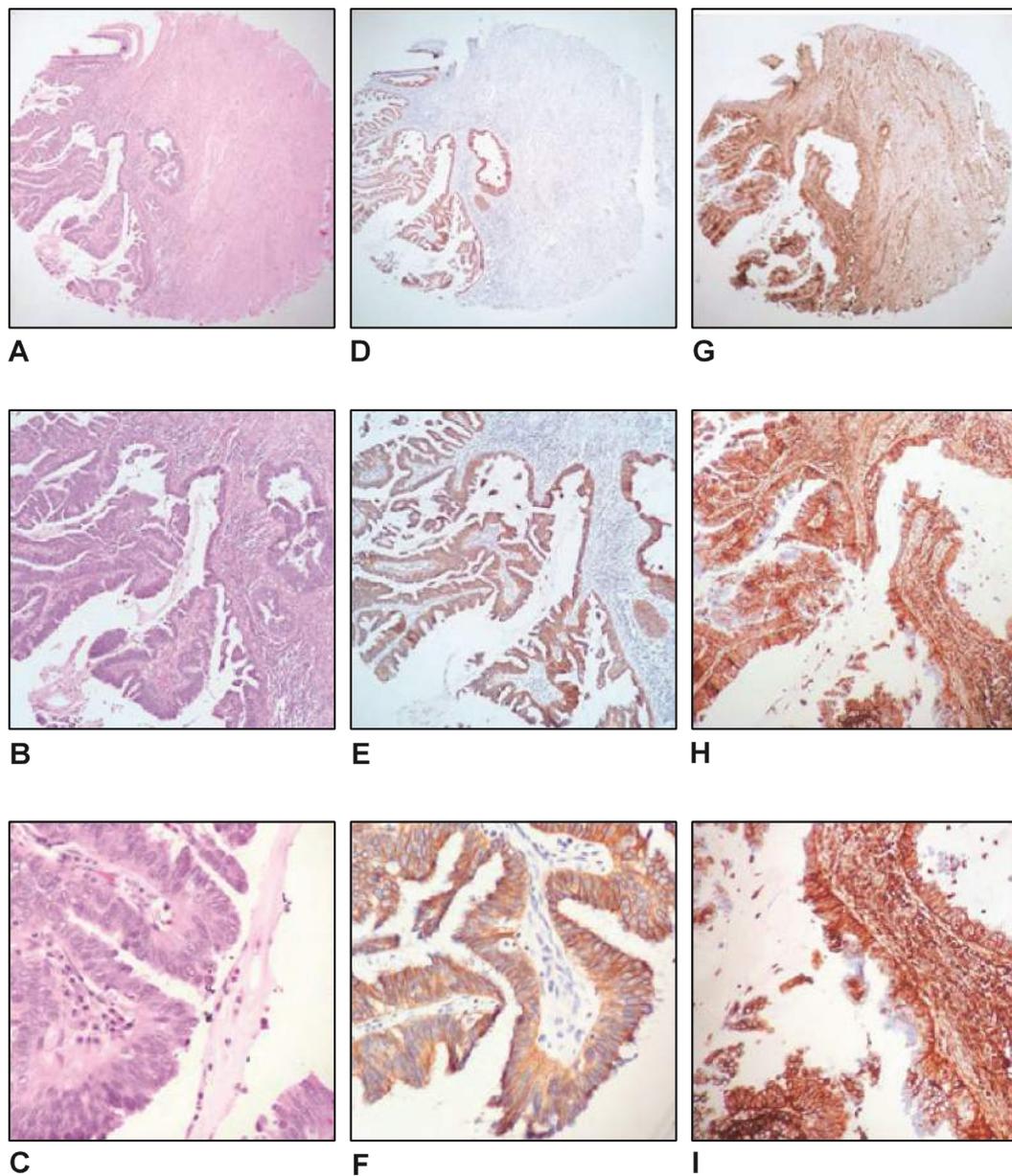
Fonte: acervo pessoal

Figura 9 - Carcinoma de células escamosas invasivo moderadamente diferenciado, core do centro tumoral. A, B e C: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X e 200X). D, E e F: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade para o L1cam (90%; aumentos de 40X, 100X e 200X). G, H e I: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade focal para a vimentina (menor que 50%; aumentos de 40X, 100X e 200X)



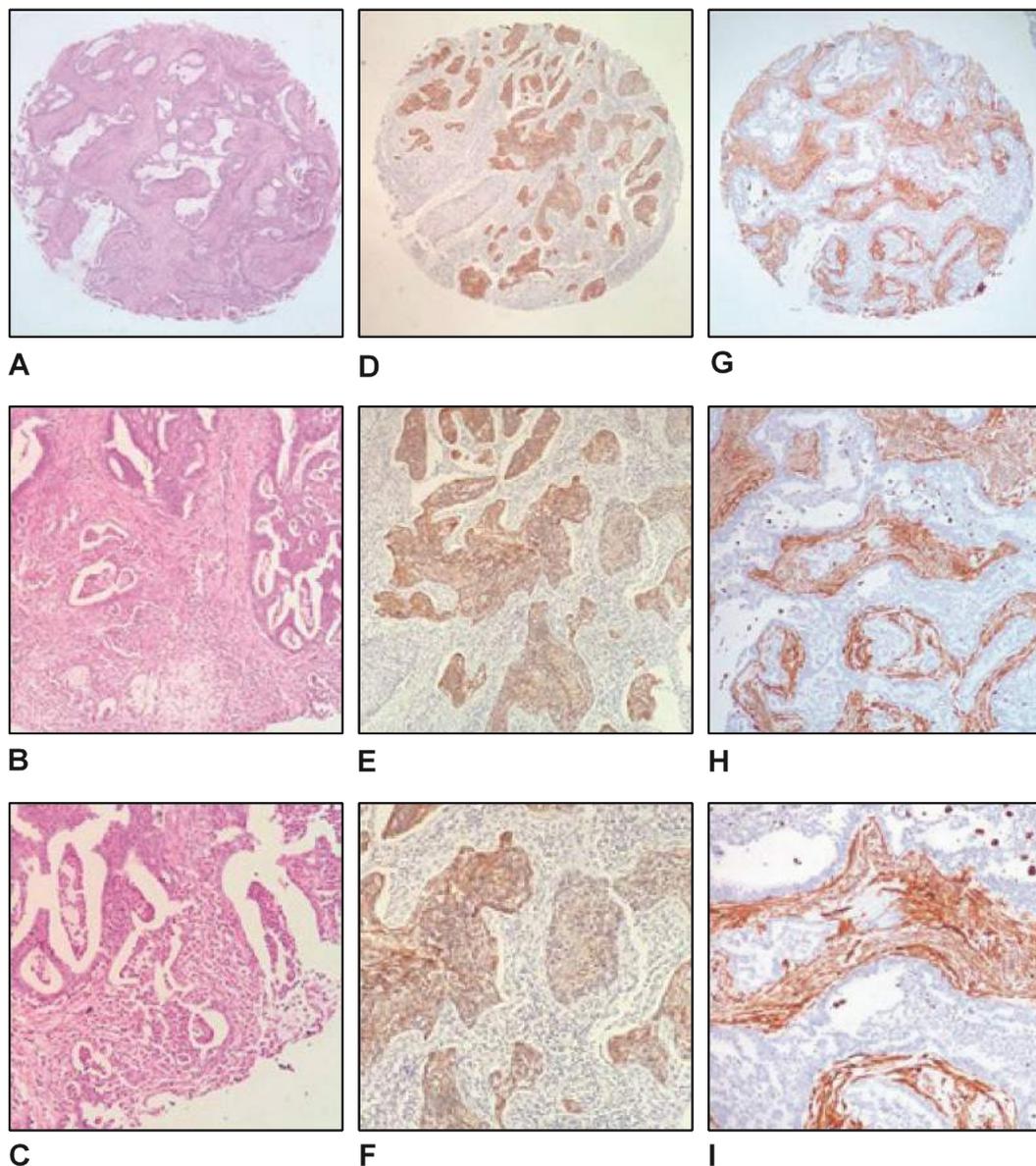
Fonte: acervo pessoal

Figura 10 - Adenocarcinoma invasivo do tipo gástrico, core do centro tumoral. A, B e C: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X e 200X). D, E e F: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade para o L1cam (80%; aumentos de 40X, 100X e 200X)



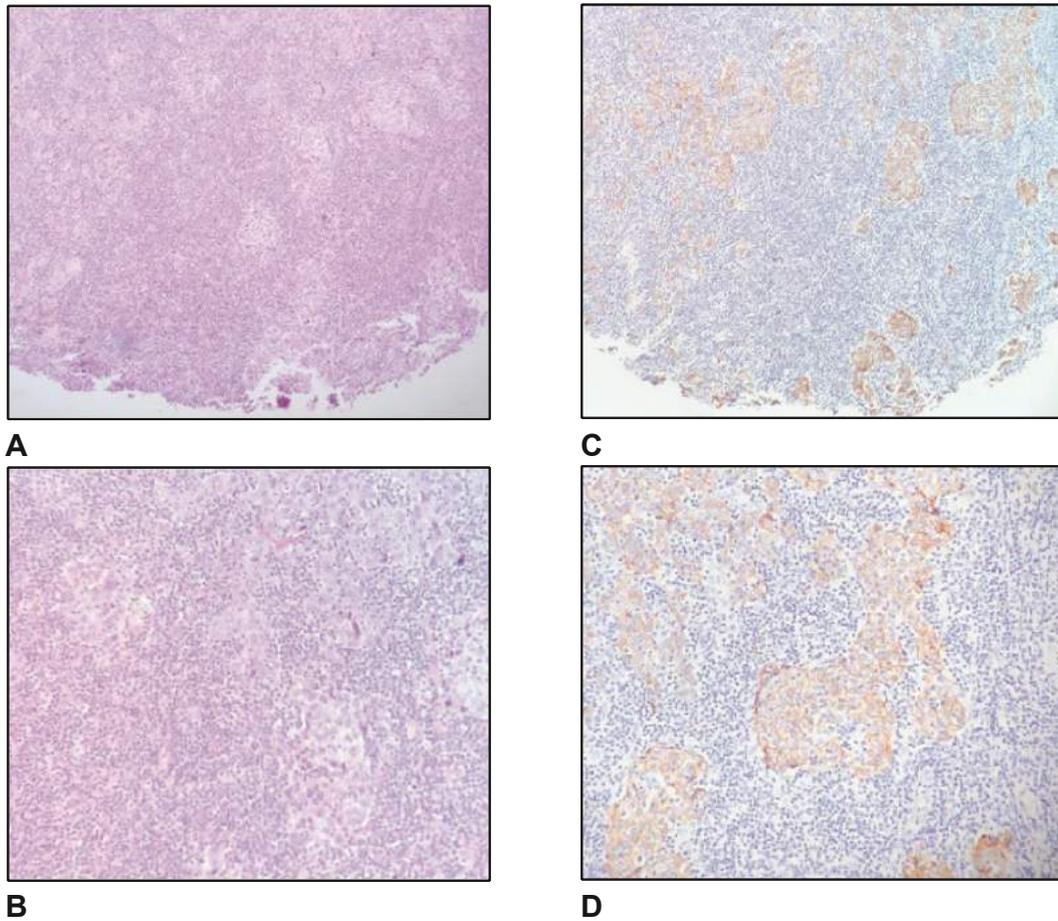
Fonte: acervo pessoal

Figura 11 - Adenocarcinoma invasivo bem diferenciado do tipo usual, core do *front* tumoral. A, B e C: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X e 200X). D, E e F: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando expressão preservada de e-caderina (aumentos de 40X, 100X e 200X). G, H e I: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade difusa para a vimentina (maior que 50%; aumentos de 40X, 100X e 200X)



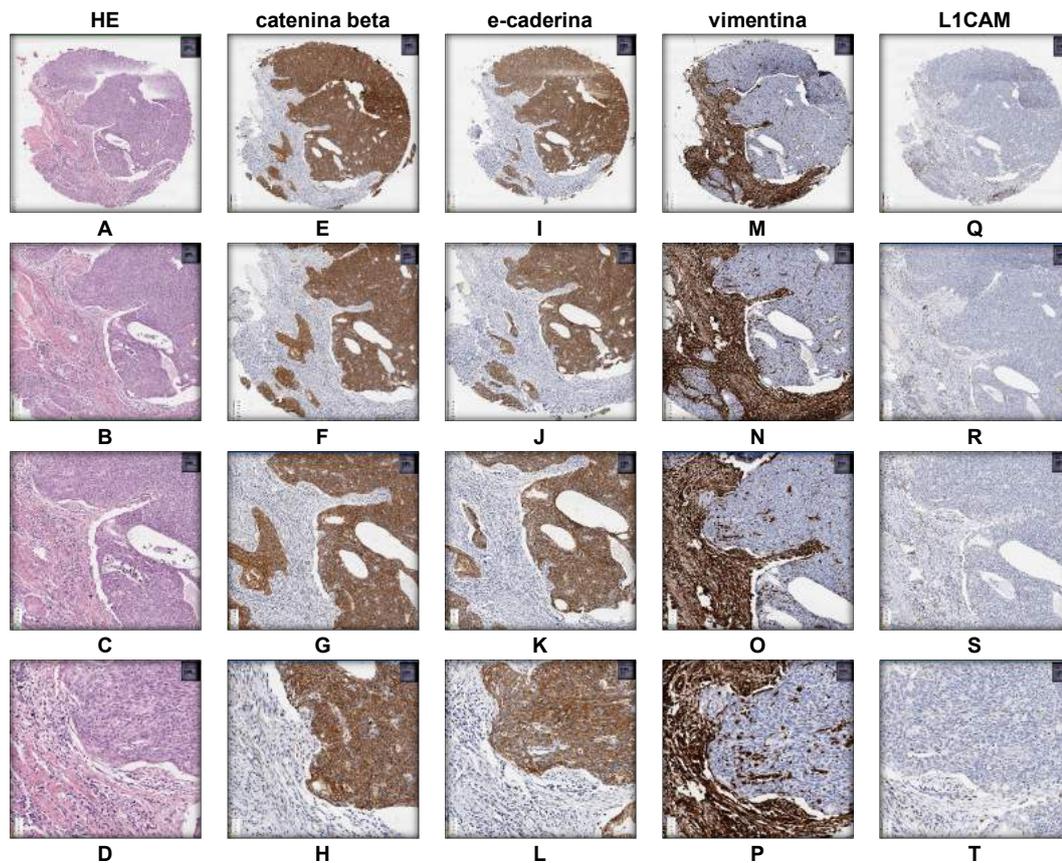
Fonte: acervo pessoal

Figura 12 - Adenocarcinoma usual invasivo moderadamente diferenciado core do centro tumoral. A, B, C: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X, 200X). D, E e F: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando perda da intensidade de e-caderina (aumentos de 40X, 100X, 200X). G, H e I fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando ausência da expressão de vimentina (aumentos de 40X, 100X, 200X)



Fonte: acervo pessoal

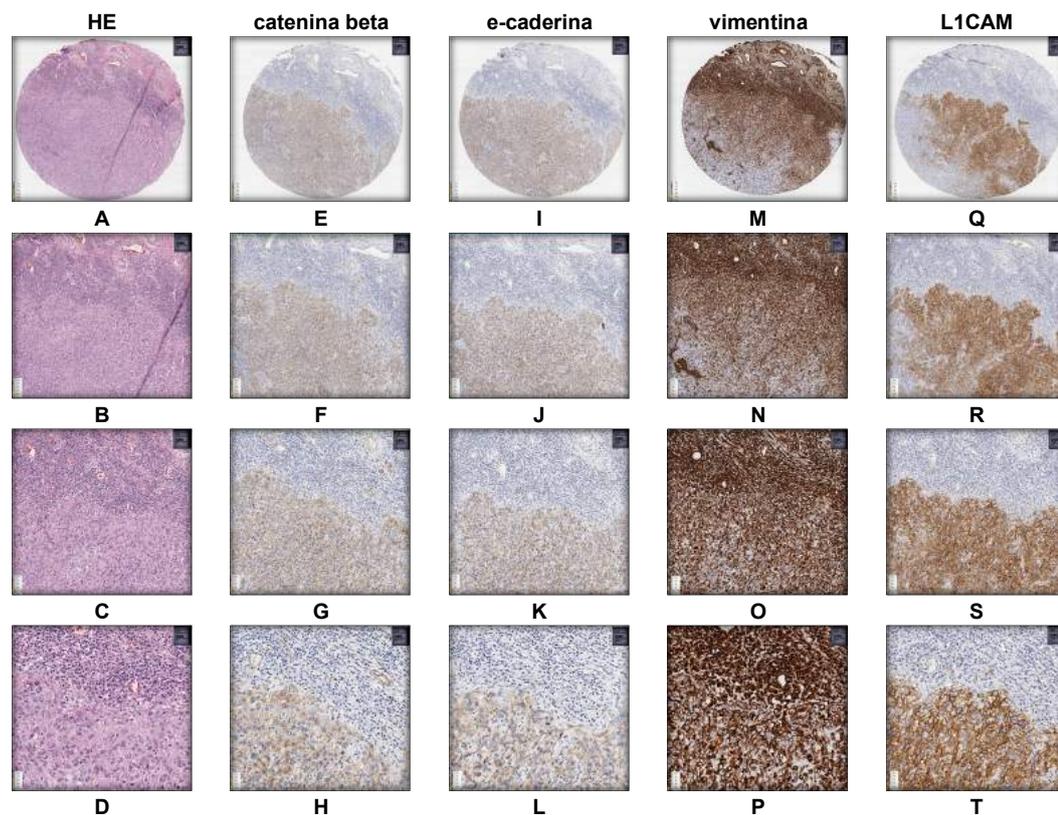
Figura 13 - Carcinoma escamoso invasivo pouco diferenciado core do centro tumoral. A e B: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 100X e 200X). C, e D: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando perda da intensidade de catenina beta (aumentos de 100X e 200X)



Fonte: acervo pessoal

HE: Hematoxilina-eosina

Figura 14 - Carcinoma escamoso invasivo pouco diferenciado, core do front tumoral. A, B, C e D: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X, 200X e 400X). E, F, G e H: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando expressão preservada de catenina beta (aumentos de 40X, 100X e 200X e 400X) I, J, K e L: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando expressão preservada de e-caderina (aumentos de 40X, 100X e 200X e 400X) M, N, O e P: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando negatividade para a vimentina (aumentos de 40X, 100X e 200X e 400X) Q, R, S, T fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando negatividade para L1CAM (aumentos de 40X, 100X e 200X e 400X)



Fonte: acervo pessoal

HE: Hematoxilina-eosina

Figura 15 - Carcinoma escamoso invasivo pouco diferenciado, core do front tumoral. A, B, C e D: fotomicrografias dos microarranjos teciduais (hematoxilina-eosina; aumentos de 40X, 100X, 200X e 400X). E, F, G e H: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando perda da expressão de catenina beta (aumentos de 40X, 100X e 200X e 400X) I, J, K e L: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando perda da expressão de e-caderina (aumentos de 40X, 100X e 200X e 400X) M, N, O e P: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade para a vimentina; (aumentos de 40X, 100X e 200X e 400X) Q, R, S e T: fotomicrografias das reações imunoistoquímicas demonstrando positividade para L1CAM; (aumentos de 40X, 100X e 200X e 400X)

Para p16 foram consideradas positivities nuclear e/ou citoplasmática e os casos classificados como positivo (expressão forte e difusa confluyente em $\geq 70\%$ das células neoplásicas) e negativo (reação negativa ou em focos esparsos não confluyentes).

A proteína p53 foi considerada aberrante se: a) presente em forte intensidade em $> 80\%$ dos núcleos de células neoplásicas, b) negativo na totalidade dos núcleos de células neoplásicas, com presença de células não neoplásicas com fraca expressão para controle interno da reação, ou c) expressão citoplasmática¹²⁰. O padrão selvagem/normal foi definido pela expressão em $< 80\%$ das células.

A expressão de Ki-67 foi expressa em porcentagem de núcleos corados após avaliação de pelo menos 500 células das áreas de maior densidade de proliferação. A interpretação das reações imunoistoquímicas está listada de maneira resumida no Quadro 4.

Quadro 4 - Interpretação das reações imunoistoquímicas

Marcador	Localização	Critérios	Tipo variável	Categorias
L1CAM	membrana	Negativo e % 10% e ≥10%	Numérica e categórica	Numérica Positivo Negativo
E-caderina	membrana	Critério Liu <i>et al.</i> ¹¹⁹ intensidade: negativa (0), fracamente positiva (1), moderada/fortemente positiva (3) distribuição: 0 (<10%), 1 (10-50%), 2 (>50%) multiplicação dos escores: ≤4: reduzida; >4 preservada	categórica	Reduzida Preservada
Catenina-beta membrana	membrana citoplasma	Idem e-caderina	categórica	Reduzida Preservada
Catenina-beta nuclear	núcleo	Negativa Positivo	categórica	Positivo Negativo
Vimentina	citoplasma	Negativa Positivo focal (<50%) Positivo difuso (>50%)	categórica	Negativo Positivo Focal Positivo difuso
p16	citoplasma e/ou nuclear	Negativo (< 70%) Positivo (> 70%)	categórica	Positivo Negativo
p53	nuclear e/ou citoplasmático	Aberrante: 1) forte intensidade em >80% dos núcleos de células neoplásicas, 2) negativo na totalidade dos núcleos de células neoplásicas, com presença de células não neoplásicas com fraca expressão, ou 3) expressão citoplasmática. Selvagem: expressão fraca a moderada em <80% das células.	categórica	Selvagem aberrante
Ki-67	nuclear	% de núcleos corados de células neoplásicas em avaliação de ≥ 500 células	Numérica	Numérica

4.9 Análise Estatística

Foi realizado o cálculo para o tamanho da amostra. Estimando uma taxa de comprometimento linfonodal de 15% com precisão de 5% e significância estatística também de 5% o tamanho da mostra ideal seria 196 pacientes. Ao baixarmos a precisão da amostra para 10% o número de pacientes cai para 49 (Quadro 5).

Quadro 5 - Cálculo do tamanho de amostra para presença de comprometimento linfonodal de pacientes com câncer colo do útero submetidas à histerectomia e linfadenectomia, ICESP, 2017

Nível de significância (α)	Precisão (absoluta)	Tamanho da amostra (comprometimento linfonodal estimado em 15%)
5%	5%	196
5%	10%	49

Nível de significância (α): erro tipo I.

A associação entre as variáveis categóricas e o comprometimento linfonodal foi feita através dos testes do Chi-quadrado ou teste exato de Fisher de acordo com a quantidade de eventos. Para as variáveis numéricas foram realizados os testes t de Student (distribuição normal) e testes de Mann-Whitney ou Kruskal Wallis (distribuição não normal).

Os fatores associados com o comprometimento linfonodal foram avaliados pela regressão logística. Valores de *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados, para cada um dos fatores (análise univariada), e finalmente aqueles com valores de $p < 0,20$ foram considerados como fatores candidatos para o modelo de regressão múltipla. No final, persistiram no modelo aqueles fatores que resultaram significativos

ao nível de 5% ajustados pelo tipo histológico. O ajuste do modelo foi avaliado pelo teste de Hosmer-Lemeshow sob a hipótese nula.

O nível de significância adotado foi de 0,05. As análises univariadas e múltiplas foram realizadas com o software IBM SPSS versão 25.

5 RESULTADOS

Das 185 pacientes incluídas no estudo 29 (15,9%) apresentavam linfonodos positivos. Treze pacientes (7%) possuíam apenas um linfonodo comprometido. Dezesesseis (8,6%) apresentavam dois ou mais linfonodos comprometidos, variando de dois a 13. O número de linfonodos dissecados variou de quatro a 40, com média de 17,8, desvio padrão de 8,4 e mediana de 17. A idade das pacientes variou de 28 a 88 anos na data cirurgia, com média de 50,1 anos, desvio padrão de 12,57 e mediana de 49 anos. Vinte e seis (14,1%) tinham 35 anos ou menos e 31 (16,8%) tinham 65 anos ou mais.

O índice de massa corporal das pacientes, variou de 17,3 a 51,1 com média de 27,11, desvio padrão de 5,4 e mediana de 26,7 kg/m². Cento e vinte e oito pacientes se autodeclararam brancas, 10 negras, 15 mulatas, 24 pardas e quatro amarelas. Em relação à escolaridade, não foi possível obter essa informação para 71 pacientes. Das que a informação estava disponível, 49 (43%) não tinham o primeiro grau completo. Trinta (26%) tinham o primeiro grau completo, 21 (18,4%) segundo grau completo e 10 (8,8%) curso superior.

Em relação ao estadiamento FIGO 2018, 28 (15,4%) foram classificadas como IA1, 13 (7,1 %) IA2, 42 (23,1%) IB1, 43 (23,6%) IB2, 16 (8,8%) IB3, 5 (2,7%) IIA, 6 (3,3%) IIB, 29 (15,9%) IIIC e 3 (1,6%) não classificadas.

Para o estadiamento FIGO 2009 15 (8,3%) foram classificadas como IA1, 5 (2,8%) IA2, 148 (81,8%) IB1, 10 (5,5%) IB2, 3 (1,7%) IIA e 4 (2,6%) não classificadas.

O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma escamoso, 127 (68,6%) seguido pelo adenocarcinoma 52 (28,1%) e pelo carcinoma adenoescamoso 6 (3,2%). A maioria dos tumores foi considerada moderadamente diferenciados 102 (56,4%) seguido pelos pouco diferenciados 49 (27,1%) e pelos bem diferenciados 30 (16,6%). Em 102 (68,9%) casos foi identificada associação com neoplasia *in situ*.

Invasão angiolinfática foi identificada em 70 (37,8%) pacientes. Destas 38 (24,1%) foram consideradas focais, peritumoral, 18 (11,3%) multifocais em parede do colo uterino, 7 (4,4%) extra cervicais perfazendo 25 (15,8%) multifocais ou extra cervicais.

O tamanho tumoral variou de 0,6 a 70 mm sendo que em 12 pacientes não foi possível obter essa medida. A média foi 23,6 mm com desvio padrão de 14,16 e mediana 22,4 mm. A profundidade de invasão variou de 0,5 a 30 mm, sendo que em 16 pacientes não foi possível obter essa medida. A média da profundidade de invasão foi 8,48 mm com desvio padrão de 5,31 e mediana 8 mm. A medida da parede cervical livre foi realizada em 141 pacientes e variou de 0 a 20 mm com média de 6,6 mm, desvio padrão de 5,19 e mediana de 5 mm.

A espessura total do colo foi calculada a partir da soma da parede cervical livre e da profundidade de invasão tumoral com média de 15,60 desvio padrão de 4,32 e mediana 16 mm. Para os 44 casos em que não foi

possível calcular essa medida, a espessura do colo foi estimada em 16 mm. Foi então calculada a porcentagem de acometimento do colo. Oitenta e duas pacientes (48%) apresentavam infiltração menor ou igual a metade da espessura do colo e 89 (52%) infiltração maior que a metade. Cinquenta e três (31%) apresentavam infiltração menor ou igual à 1/3, 55 (32,2%) infiltração de 2/3 e 63 (36,8%) infiltração maior que 2/3 da espessura do colo.

A invasão da vagina estava presente em 13 (7%) pacientes, do paramétrio em 12 (6,5%) e do corpo uterino em 34 (21,3%). Sete (3,7%) tiveram margens comprometidas após a cirurgia.

Conização foi realizada em 63 (37,1%) pacientes. 184 foram submetidas à histerectomia radical e apenas 1 paciente à traquelectomia radical. A cirurgia foi totalmente laparoscópica em 53 (28,6%), vaginal e laparoscópica em 60 (32,4%) e laparotômica em 72 (38,9%) dos casos.

A radioterapia adjuvante foi realizada em 67 (36,2%) pacientes, destas, 42 (22,8%) também receberam quimioterapia adjuvante. Nenhuma paciente recebeu quimioterapia isolada (Tabela 1). Os dados completos encontram-se no Anexo D.

Tabela 1 - Características clínico-patológicas das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Características	Total (n = 185)		
	n	%	SI
Idade ao diagnóstico (anos)			
Média (DP)	50,11	12,57	0
Mediana (mín-máx)	49,00	(28-88)	
≤35 anos	26	14,1%	
36-64 anos	128	69,2%	
≥65 anos	31	16,8%	
IMC (kg/m²)			
Média (DP)	27,11	5,40	0
Mediana (mín-máx)	26,71	(17,3-51,1)	
Abaixo do peso (<19)	5	2,7%	
Peso normal (19≤IMC<25)	66	35,7%	
Sobrepeso (25≤IMC<30)	63	34,1%	
Obesidade I (30≤IMC<40)	47	25,4%	
Obesidade mórbida (IMC≥40)	4	2,2%	
Cor da pele			
Branca	128	70,7%	4
Negra	10	5,5%	
Mulata	15	8,3%	
Parda	24	13,3%	
Amarela	4	2,2%	
Escolaridade			
Analfabeto	8	7,0%	71
Fundamental	15	13,2%	
1º grau incompleto	26	22,8%	
1º grau completo	30	26,3%	
2º grau incompleto	4	3,5%	
2º grau completo	21	18,4%	
Superior	10	8,8%	
Estado civil			
Solteira	67	41,6%	24
Viúva	16	9,9%	
Divorciada	7	4,3%	
Amasiada	9	5,6%	
Casada	62	38,5%	
FIGO 2018			
IA1	28	15,4%	3
IA2	13	7,1%	
IB1	42	23,1%	
IB2	43	23,6%	
IB3	16	8,8%	
IIA	5	2,7%	
IIB	6	3,3%	
IIIC	29	15,9%	
FIGO 2009			
IA1	15	8,3%	4
IA2	5	2,8%	
IB1	148	81,8%	
IB2	10	5,5%	
IIA	3	1,7%	

Continua

Características	Total (n = 185)		
	n	%	SI
AP tamanho (milímetros)			
Média (DP)	23,62	14,16	12
Mediana (mín-máx)	22,40	(0,6-70,0)	
<5 mm	12	6,9%	
5-19 mm	61	35,3%	
20-39 mm	75	43,4%	
≥40 mm	25	14,5%	
AP profundidade (milímetros)			
Média (DP)	8,48	5,31	16
Mediana (mín-máx)	8,00	(0,5-30)	
Espessura do colo uterino			
Média (DP)	15,60	4,32	45
Mediana (mín-máx)	16,00	(5,5-30)	
Profundidade da infiltração do colo			
≤1/3	53	31,0%	
>1/3 e ≤2/3	55	32,2%	
>2/3	63	36,8%	
Invasão da vagina			
Não	172	93,0%	0
Sim	13	7,0%	
Invasão do paramétrio			
Não	173	93,5%	0
Sim	12	6,5%	
Comprometimento do corpo			
Não	126	78,8%	25
Sim	34	21,3%	
Comprometimento das margens cirúrgicas			
Não	178	96,3%	0
Sim	7	3,7%	
Número total de linfonodos dissecados			
Média (DP)	17,67	8,04	0
Mediana (mín-máx)	17,00	(4 - 44)	
Linfonodos comprometidos total			
Sim	29	15,7%	0
Não	156	84,3%	
Apenas 1 linf. +	13	7,0%	
Mais de 1 linf. +	16	8,6%	
Mais de 2 linf. +	8	4,3%	
Via da cirurgia			
Aberta	72	38,9%	0
Totalmente laparoscópica	53	28,6%	
Vaginal + laparoscópica	60	32,4%	
Conização			
Não	107	62,9%	15
Sim	63	37,1%	
Tratamento adjuvante			
Sem adjuvância	118	63,8%	0
Radioterapia (RDT)	25	13,5%	
RDT + quimioterapia	42	22,7%	
AP grau			
Bem diferenciado	30	16,6%	4
Moderadamente diferenciado	102	56,4%	
Pouco diferenciado	49	27,1%	
Tipo histológico			
Escamoso	127	68,6%	0
Adenocarcinoma	52	28,1%	
Adenoescamoso	6	3,2%	

Continua

Características	Total (n = 185)		Conclusão
	n	%	SI
Associação com neoplasia <i>in situ</i>			
Não identificado	46	31,1%	37
Presente	102	68,9%	
Invasão angiolinfática resumida			
Não	115	62,2%	0
Sim	70	37,8%	
Invasão angiolinfática detalhada			
Negativa	95	60,1%	27
Focal	38	24,1%	
Multifocal ou extracervical	25	15,8%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)			
Média (DP)	41,88	30,05	52
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	
<10%	5	3,8%	
10%-49%	75	56,4%	
≥50%	53	39,8%	
Eosinófilos intra/peritumorais			
Ausente	97	72,4%	51
Discreta	16	11,9%	
Moderada	17	12,7%	
Intensa	4	3,0%	
Ausente	97	72,4%	
Presente	37	27,6%	
Infiltração linfocitária peritumoral			
Ausente	7	5,4%	56
Discreta	42	32,6%	
Moderada	60	46,5%	
Intensa	20	15,5%	
Ausente/Discreta	49	38,0%	
Moderada/intensa	80	62,0%	
Estroma intratumoral			
Escasso (neoplasia>estroma)	96	71,6%	51
Moderado (neoplasia=estroma)	32	23,9%	
Extenso (neoplasia<estroma)	6	4,5%	
Escasso	96	71,6%	
Moderado/extenso	38	28,4%	
Fibroplasia intratumoral			
Ausente	33	27,5%	56
Discreta	49	40,8%	
Moderada	30	25,0%	
Intensa	8	6,6%	
Frente de infiltração neoplásica			
Contornos expansivos	19	14,6%	55
Contornos infiltrativos em blocos	92	70,8%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	19	14,6%	
Imunohistoquímica realizada			
Não	64	34,6%	0
Sim	121	65,4%	

DP: desvio padrão; IMC: Índice de massa corporal; linf: linfonodos; máx: valor máximo; mín: valor mínimo; SI: sem informação

A incidência de adenocarcinoma em pacientes mais jovens que 50 anos foi significativamente maior (38% vs 20% $p= 0,009$) Porém essa diferença não se confirmou para pacientes mais jovens que 35 anos (32% vs 28% $p= 0,83$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Faixa etária vs Tipo histológico (Escamoso vs Adenocarcinoma)

Característica	N = 185	Tipo histológico				Valor de p
		Escamoso		Adeno		
		n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)	≤35 anos	17	68,0%	8	32,0%	0,726 ¹
	>35 anos	110	71,4%	44	28,6%	
	<50 anos	55	61,8%	34	38,2%	0,007 ¹
	≥50 anos	72	80,0%	18	20,0%	
	≤35 anos	17	68,0%	8	32,0%	0,118 ¹
	36 - 64 anos	84	67,7%	40	32,3%	
	≥65 anos	26	86,7%	4	13,3%	

¹ Teste qui-quadrado de Pearson
Adeno: Adenocarcinoma

Houve relação entre as seguintes variáveis e o comprometimento linfonodal: idade menor que 35 anos, grau histológico, tipo histológico (adenoescamoso), tamanho tumoral, profundidade de invasão, parede cervical livre, porcentagem de comprometimento da parede cervical, embolização angiolinfática resumida e detalhada, invasão da vagina, invasão do paramétrio e frente de infiltração neoplásica ($p<0,05$).

Para as variáveis: cor da pele, estadiamento FIGO 2009, tipo histológico (adenocarcinoma vs carcinoma escamoso), associação com neoplasia *in situ*, comprometimento do corpo uterino, infiltração linfocitária intratumoral e estroma intratumoral, não houve associação com o comprometimento linfonodal ($p>0,05$) (Tabela 3). Os dados completos encontram-se no Anexo E.

Tabela 3 - Características clínico-patológicas segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 185)	Status linfonodal				Valor de p
	N0		N+		
	n = 156 (84,4%)		n = 29 (15,6%)		
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	50,78	12,25	46,55	13,84	0,078 ³
Mediana (mín-máx)	51,00	(28-88)	44,00	(29-76)	
≤35 anos	18	69,2%	8	30,8%	0,044 ²
36-64 anos	113	88,3%	15	11,7%	
≥65 anos	25	80,6%	6	19,4%	
FIGO 2009					
IA1	15	100,0%	0	0,0%	0,244 ²
IA2	5	100,0%	0	0,0%	
IB1	122	82,4%	26	17,6%	
IB2	9	90,0%	1	10,0%	
IIA	2	66,7%	1	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	22,31	14,48	30,09	10,45	0,001 ³
Mediana (mín-máx)	20,00	(0,6-70)	30,00	(8,5-62)	
≤22 mm	81	94,2%	5	5,8%	<0,001 ¹
>22 mm	63	72,4%	24	27,6%	
<5 mm	12	100,0%	0	0,0%	0,006 ²
5-19 mm	56	91,8%	5	8,2%	
20-39 mm	54	72,0%	21	28,0%	
≥40 mm	22	88,0%	3	12,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	7,65	5,00	12,63	4,90	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0,5-30)	12,00	(3,2-25)	
≤1/3	52	98,1%	1	1,9%	<0,001 ¹
>1/3 e ≤2/3	47	85,5%	8	14,5%	
>2/3	44	69,8%	19	30,2%	
Parede livre de neoplasia (mm)					
Média (DP)	7,30	5,14	3,78	4,48	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0-20)	2,00	(0-15)	
Tipo histológico					
Escamoso	107	84,3%	20	15,7%	<0,001
Adenocarcinoma	48	92,3%	4	7,7%	
Adenoescamoso	1	16,7%	5	83,3%	
Escamoso	107	84,3%	20	15,7%	0,151 ¹
Adenocarcinoma	48	92,3%	4	7,7%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	29	96,7%	1	3,3%	0,008 ¹
Moderadamente diferenciado	88	86,3%	14	13,7%	
Pouco diferenciado	35	71,4%	14	28,6%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	91	95,8%	4	4,2%	<0,001 ¹
Positiva	41	65,1%	22	34,9%	
Negativa	91	95,8%	4	4,2%	<0,001 ¹
Focal	28	73,7%	10	26,3%	
Multifocal/extracervical	13	52,0%	12	48,0%	
Infiltração do paramétrio					
Ausente	128	86,5%	20	13,5%	0,001 ¹
Presente	6	50,0%	6	50,0%	
Infiltração da vagina					
Ausente	126	85,7%	21	14,3%	0,024 ¹
Presente	8	61,5%	5	38,5%	

Continua

Característica (n = 185)	Status linfonodal				Conclusão
	N0		N+		Valor de p
	n = 156 (84,4%)		n = 29 (15,6%)		
	n	%	n	%	
Infiltração do corpo uterino					
Ausente	109	86,5%	17	13,5%	0,069 ¹
Presente	25	73,5%	9	26,5%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	41,74	29,93	42,50	31,24	0,690 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	30,00	(10-90)	
<10%	5	100,0%	0	0,0%	0,545 ²
10%-49%	59	78,7%	16	21,3%	
≥50%	45	84,9%	8	15,1%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	19	100,0%	0	0,0%	0,024 ²
Contornos infiltrativos em blocos	75	81,5%	17	18,5%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	13	68,4%	6	31,6%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Ao comparar linfonodos negativos, presença de apenas um linfonodo comprometido e comprometimento de dois ou mais linfonodos pode-se observar significância estatística para os mesmos fatores listados acima exceto: idade menor que 35 anos. Os significantes foram: grau histológico, tipo histológico (adenocarcinoma), tamanho tumoral, profundidade de invasão, parede cervical livre, porcentagem de comprometimento da parede cervical, embolização angiolinfática resumida e detalhada, invasão da vagina, invasão do paramétrio e frente de infiltração neoplásica (Tabela 4). Os dados completos encontram-se no Anexo F.

Tabela 4 - Características clínico-patológicas segundo status linfonodal detalhado das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica n = 185	Status linfonodal						Valor de p
	N0		N1		N2		
	n = 156 (84,4%)		n = 13 (7%)		n = 16 (8,6%)		
	n	%	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)							
Média (DP)	50,78	12,25	42,77	13,74	49,63	13,57	0,054 ³
Mediana (mín-máx)	51,00	(28-88)	39,00	(30-76)	49,50	(29-67)	
≤35 anos	18	69,2%	5	19,2%	3	11,5%	0,058 ²
36-64 anos	113	88,3%	6	4,7%	9	7,0%	
≥65 anos	25	80,6%	2	6,5%	4	12,9%	
FIGO 2009							
IA1	15	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,582 ²
IA2	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IB1	122	82,4%	13	8,8%	13	8,8%	
IB2	9	90,0%	0	0,0%	1	10,0%	
IIA	2	66,7%	0	0,0%	1	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	22,31	14,48	28,04	9,35	31,75	11,29	0,004 ³
Mediana (mín-máx)	20,00	(0,6-70)	30,00	(8,5-40)	30,00	(10-62)	
≤22 mm	81	94,2%	3	3,5%	2	2,3%	0,001 ¹
>22 mm	63	72,4%	10	11,5%	14	16,1%	
<5 mm	12	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,059 ²
5-19 mm	56	91,8%	3	4,9%	2	3,3%	
20-39 mm	54	72,0%	9	12,0%	12	16,0%	
≥40 mm	22	88,0%	1	4,0%	2	8,0%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	7,65	5,00	11,45	5,40	13,65	4,36	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0,5-30)	10,00	(3,2-25)	13,00	(5-20)	
≤1/3	52	98,1%	1	1,9%	0	0,0%	<0,001 ²
>1/3 e ≤2/3	47	85,5%	6	10,9%	2	3,6%	
>2/3	44	69,8%	6	9,5%	13	20,6%	
Parede livre de neoplasia (mm)							
Média (DP)	7,30	5,14	6,00	5,17	2,00	2,95	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0-20)	5,00	(0-15)	1,00	(0-11)	
Tipo histológico							
Escamoso	107	84,3%	8	6,3%	12	9,4%	0,001 ²
Adenocarcinoma	48	92,3%	2	3,8%	2	3,8%	
Adenoescamoso	1	16,7%	3	50,0%	2	33,3%	
Grau histológico							
Bem diferenciado	29	96,7%	1	3,3%	0	0,0%	0,029 ²
Moderadamente diferenciado	88	86,3%	7	6,9%	7	6,9%	
Pouco diferenciado	35	71,4%	5	10,2%	9	18,4%	
Embolização angiolinfática							
Negativa	91	95,8%	4	4,2%	0	0,0%	<0,001 ¹
Positiva	41	65,1%	7	11,1%	15	23,8%	
Negativa	91	95,8%	4	4,2%	0	0,0%	<0,001 ²
Focal	28	73,7%	4	10,5%	6	15,8%	
Multifocal/extracervical	13	52,0%	3	12,0%	9	36,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	41,74	29,93	42,22	30,32	42,67	32,83	0,923 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	40,00	(10-90)	30,00	(10-90)	
<10%	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,905 ²
10%-49%	59	78,7%	6	8,0%	10	13,3%	
≥50%	45	84,9%	3	5,7%	5	9,4%	
Frente de infiltração neoplásica							
Contornos expansivos	19	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,025 ²
Contornos infiltrativos em blocos	75	81,5%	4	4,3%	13	14,1%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	13	68,4%	4	21,1%	2	10,5%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Kruskal-Wallis

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Para invasão angiolinfática resumida e detalhada houve comportamento muito semelhante ao do comprometimento linfonodal. Houve relação entre as seguintes variáveis: estadiamento FIGO 2018, grau histológico, tipo histológico (adenoescomoso), tamanho tumoral, profundidade de invasão, parede cervical livre, porcentagem de comprometimento da parede cervical, invasão da vagina, invasão do paramétrio e frente de infiltração neoplásica ($p < 0,05$) (Tabela 5). Os dados completos encontram-se nos Anexo G e H.

Tabela 5 - Características clínico-patológicas segundo embolização angiolímfática das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 185)	Embolização angiolímfática				Valor de p
	Negativa		Positiva		
	n = 115 (62,2%)		n = 70 (37,8%)		
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	50,65	12,42	49,23	12,86	0,461 ³
Mediana (mín-máx)	49,00	(28-88)	48,50	(28-79)	
FIGO 2018					
IA1	26	92,9%	2	7,1%	<0,001 ²
IA2	9	69,2%	4	30,8%	
IB1	29	69,0%	13	31,0%	
IB2	33	76,7%	10	23,3%	
IB3	8	50,0%	8	50,0%	
IIA	1	20,0%	4	80,0%	
IIB	2	33,3%	4	66,7%	
IIIC	4	13,8%	25	86,2%	
FIGO 2009					
IA1	14	93,3%	1	6,7%	0,052 ²
IA2	4	80,0%	1	20,0%	
IB1	88	59,5%	60	40,5%	
IB2	5	50,0%	5	50,0%	
IIA	2	66,7%	1	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	19,82	13,25	29,21	13,69	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	17,00	(0,6-60)	28,50	(4-70)	
<5 mm	11	91,7%	1	8,3%	0,001 ¹
5-19 mm	44	72,1%	17	27,9%	
20-39 mm	38	50,7%	37	49,3%	
≥40 mm	10	40,0%	15	60,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	6,76	4,74	10,97	5,12	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	6,00	(0,5-25)	10,00	(2-30)	
≤1/3	43	81,1%	10	18,9%	<0,001 ¹
>1/3 e ≤2/3	31	56,4%	24	43,6%	
>2/3	28	44,4%	35	55,6%	
Tipo histológico					
Escamoso	74	58,3%	53	41,7%	<0,001 ²
Adenocarcinoma	41	78,8%	11	21,2%	
Adenoescamoso	0	0,0%	6	100,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	27	90,0%	3	10,0%	<0,001 ¹
Moderadamente diferenciado	63	61,8%	39	38,2%	
Pouco diferenciado	21	42,9%	28	57,1%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	41,39	30,27	42,46	30,04	0,744 ³
Mediana (mín-máx)	35,00	(0-90)	40,00	(0-90)	
<10%	3	60,0%	2	40,0%	1 ²
10-49%	40	53,3%	35	46,7%	
≥50%	29	54,7%	24	45,3%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	18	94,7%	1	5,3%	<0,001 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	42	45,7%	50	54,3%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	10	52,6%	9	47,4%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 6 - Características clínico-patológicas segundo embolização angiolímfática detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 158)	Embolização angiolímfática						Valor de p
	Negativa		Focal		Multifocal e/ou extracervical		
	n = 95 (60,1%)		n = 38 (24%)		n = 25 (15,9%)		
	n	%	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)							
Média (DP)	51,04	12,94	49,08	12,33	49,00	13,64	0,673 ³
Mediana (mín-máx)	49,00	(28-88)	48,50	(29-70)	52,00	(28-77)	
FIGO 2018							
IA1	19	95,0%	1	5,0%	0	0,0%	<0,001 ²
IA2	6	60,0%	3	30,0%	1	10,0%	
IB1	24	66,7%	8	22,2%	4	11,1%	
IB2	32	78,0%	7	17,1%	2	4,9%	
IB3	7	50,0%	4	28,6%	3	21,4%	
IIA	1	20,0%	3	60,0%	1	20,0%	
IIB	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%	
IIIC	4	15,4%	10	38,5%	12	46,2%	
FIGO 2009							
IA1	9	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,236 ²
IA2	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	
IB1	79	59,4%	32	24,1%	22	16,5%	
IB2	4	44,4%	3	33,3%	2	22,2%	
IIA	2	66,7%	0	0,0%	1	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	20,60	13,34	29,33	14,57	28,88	11,74	0,001 ³
Mediana (mín-máx)	19,00	(0,6-60)	27,00	(5-70)	28,00	(10-62)	
<5 mm	10	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,016 ²
5-19 mm	36	69,2%	10	19,2%	6	11,5%	
20-39 mm	36	52,2%	18	26,1%	15	21,7%	
≥40 mm	9	39,1%	10	43,5%	4	17,4%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	7,15	4,85	10,29	5,23	12,58	4,75	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	6,10	(0,5-25)	10,00	(2-30)	13,00	(3,2-20)	
≤1/3	34	81,0%	6	14,3%	2	4,8%	0,002 ¹
>1/3 e ≤2/3	28	56,0%	16	32,0%	6	12,0%	
>2/3	28	45,9%	16	26,2%	17	27,9%	
Tipo histológico							
Escamoso	56	54,4%	30	29,1%	17	16,5%	<0,001 ²
Adenocarcinoma	39	79,6%	6	12,2%	4	8,2%	
Adenoescamoso	0	0,0%	2	33,3%	4	66,7%	
Grau histológico							
Bem diferenciado	24	88,9%	2	7,4%	1	3,7%	0,006 ¹
Moderadamente diferenciado	52	59,8%	21	24,1%	14	16,1%	
Pouco diferenciado	19	43,2%	15	34,1%	10	22,7%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	41,39	30,27	44,72	30,28	39,20	29,99	0,814 ³
Mediana (mín-máx)	35,00	(0-90)	40,00	(0-90)	30,00	(0-90)	
<10%	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%	0,647 ²
10-49%	40	53,3%	18	24,0%	17	22,7%	
≥50%	29	54,7%	17	32,1%	7	13,2%	
Frente de infiltração neoplásica							
Contornos expansivos	18	94,7%	1	5,3%	0	0,0%	0,003 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	42	45,7%	28	30,4%	22	23,9%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	10	52,6%	6	31,6%	3	15,8%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Diante dos achados de inúmeros fatores relacionados ao comprometimento linfonodal foi realizada regressão logística múltipla, para identificar quais destes fatores apresentam maior influência estatística no comprometimento linfonodal (linfonodos negativos vs linfonos comprometidos). Foi optado por ajustar a regressão pelo tipo histológico (adenocarcinoma vs carcinoma escamoso) (Tabela 6).

A infiltração estromal maior que 2/3 $p=0,021$ e a invasão angiolímfática $p=0,002$ foram os fatores mais significativos. Dessa forma, segundo a regressão logística no cenário com os dois fatores presentes, a chance de comprometimento linfonodal é 61% para os carcinomas escamosos e 47% para os adenocarcinomas (excluindo os carcinomas adenoescamosos). Os dados completos encontram-se no Anexo I.

Tabela 7 - Regressão logística múltipla segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

	OR (IC95%)	Valor de p	H-L
% da profundidade da infiltração do colo (ref: $\leq 2/3$)	1		
>2/3	3,53 (1,21-10,33)	0,021	0,510
Embolização angiolímfática (ref: Negativa)	1		
Positiva	6,82 (2,06-22,54)	0,002	
Tipo histológico (ref: Escamoso)	1		
Adenocarcinoma	0,57 (0,14-2,28)	0,426	

H-L: teste de Hosmer-Lemeshow para adequação do modelo de regressão; OR: Odds ratio

A presença dos critérios de Sedlis também se relacionou com o comprometimento linfonodal. Das 60 pacientes com critérios de Sedlis presentes 21 (35%) apresentavam comprometimento linfonodal enquanto das 110 com critérios de Sedlis ausentes apenas 6,4% apresentavam comprometimento linfonodal.

Dentre as combinações possíveis de profundidade de infiltração estromal e invasão angiolinfática optou-se por dividi-las em três categorias:

- Categoria 1: profundidade de infiltração menor ou igual a 1/3 com invasão angiolinfática positiva ou negativa e profundidade de infiltração estromal menor ou igual a 2/3 com invasão angiolinfática negativa. Das 84 pacientes que preenchem esses critérios 83 (98,8%) apresentaram linfonodos negativos.

- Categoria 2: profundidade de invasão menor ou igual a 2/3 com invasão angiolinfática presente ou profundidade de invasão maior que 2/3 com invasão angiolinfática negativa. Das 52 pacientes que preenchem esses critérios 11 (21,2%) apresentaram linfonodos comprometidos.

- Categoria 3: profundidade de infiltração estromal maior que 2/3 e invasão angiolinfática presente. Das 35 pacientes que preenchem esses critérios 16 (45,7%) apresentaram linfonodos comprometidos (Tabela 8).

Tabela 8 - Critérios de Sedlis e combinações de embolização angiolímfática e invasão estromal segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 185)	Status linfonodal				Valor de p
	N0		N+		
	n = 156 (84,4%)		n = 29 (15,6%)		
	n	%	n	%	
Critérios de Sedlis					
Ausentes	103	93,6%	7	6,4%	<0,001 ¹
Presentes	39	65,0%	21	35,0%	
Embolização angiolímfática + infiltração do colo (Prof.)					
Prof ≤1/3 IAL + ou - ou Prof ≤2/3 IAL -	83	98,8%	1	1,2%	<0,001 ²
Prof ≤2/3 IAL+ou Prof>2/3 IAL-	41	78,0%	11	21,2%	
Prof>2/3 e IAL+	19	54,3%	16	45,7%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

Prof: Profundidade; IAL: Invasão angiolímfática

Ao relacionarmos o estadiamento FIGO 2009 com FIGO 2018 observamos que 28 pacientes, que apresentavam linfonodos positivos, passaram a ser classificadas como IIIC em 2018, 26 eram classificadas como IB1, uma como IB2 e uma como IIA em 2009. Em 2009 não havia estadiamento IB3, em 2018 16 pacientes foram classificadas como IB3, 7 que eram classificadas em 2009 como IB1, e 9 como IB2. Das 148 pacientes que eram classificadas como IB1 em 2009, 13 passaram a ser classificadas como IA1, nove como IA2, 42 como IB1, 41 como IB2, sete como IB3, quatro como IIA, seis como IIB e 26 como IIIC (Tabela 9).

Tabela 9 - Estadiamento FIGO 20018 vs Estadiamento FIGO 2009

			FIGO 2009					Total
			IA1	IA2	IB1	IB2	IIA	
FIGO 2018	IA1	n	15	0	13	0	0	28
		%	53,6%	0,0%	46,4%	0,0%	0,0%	
	IA2	n	0	4	9	0	0	13
		%	0,0%	30,8%	69,2%	0,0%	0,0%	
	IB1	n	0	0	42	0	0	42
		%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	
	IB2	n	0	0	41	0	1	42
		%	0,0%	0,0%	97,6%	0,0%	2,4%	
	IB3	n	0	0	7	9	0	16
		%	0,0%	0,0%	43,8%	56,2%	0,0%	
	IIA	n	0	0	4	0	1	5
		%	0,0%	0,0%	80,0%	0,0%	20,0%	
	IIB	n	0	0	6	0	0	6
		%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	
	IIIC	n	0	0	26	1	1	28
		%	0,0%	0,0%	92,9%	3,6%	3,6%	
Total		n	15	4	148	10	3	180
		%	8,3%	2,2%	82,2%	5,6%	1,7%	

Pode-se observar os resultados da análise imunoistoquímica no grupo total de pacientes e dividido por tipo histológico nas Tabelas de 10 a 13. Das 121 pacientes 33 (27,3 %) apresentaram expressão de L1CAM maior ou igual a 10%, 38 (31,4%) apresentaram expressão positiva de vimentina, 15 (12,4%) apresentaram redução da expressão de e-caderina e 13 (10,7%) apresentaram redução da expressão de catenina beta. Apenas 3 (2,5%) pacientes apresentaram a combinação: perda de e-caderina, perda de catenina beta e vimentina positivo. Sete pacientes (5,8%) apresentaram perda da e-caderina e ganho de vimentina, 39 (32,2%) apresentaram perda de e-caderina ou ganho de vimentina.

Não foram identificadas, em nossa amostra, nenhuma paciente com expressão de catenina beta nuclear. A média da expressão de Ki67 foi 46,13% com desvio padrão de 23,45 e mediana de 40%. Apenas 3 (2,5%) pacientes foram p16 negativas e apenas 2 (1,7%) apresentaram padrão aberrante de p53.

Tabela 10 - Resultados da imunoistoquímica, L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p16, p53 e associações das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica	Total (n = 121)		
	n	%	S I
L1CAM			
Média (DP)	11,75	22,99	0
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	
0%	65	53,7%	
>0%	56	46,3%	
<10%	88	72,7%	
≥10%	33	27,3%	
Vimentina			
Negativo	83	68,6%	0
Positivo	38	31,4%	
E-caderina			
Preservada	106	87,6%	0
Reduzida	15	12,4%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina)			
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	75	62,0%	0
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida)	39	32,2%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida)	7	5,8%	
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	75	62,0%	0
Presente + Parcial (vimentina positiva e/ou perda de e-caderina)	46	38,0%	
Catenina beta membrana			
Preservada	108	89,3%	0
Reduzida	13	10,7%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina/catenina)			
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	72	59,5%	
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida ou catenina reduzida)	46	38,0%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida e catenina reduzida)	3	2,5%	
Catenina beta nuclear			
Ausente	121	100,0%	0
Presente	0	0,0%	
Ki67			
Média (DP)	46,13	23,45	1
Mediana (mín-máx)	40	(5-100)	
p16			
Negativo	3	2,5%	0
Positivo	118	97,5%	
p53			
Selvagem	119	98,3%	0
Aberrante	2	1,7%	
L1CAM ≥10 e TEM (e-caderina/vimentina/catenina)			
L1CAM <10 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	59	48,8%	0
L1CAM ≥ 10 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	62	51,2%	

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; S I = Sem informação.

Tabela 11 - Resultados da imunoistoquímica, L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p16, p53 e associações das mulheres com câncer de colo do útero, com subtipo carcinoma escamoso 1999-2017

Característica	Total (n = 80)		
	n	%	S I
Escamoso (n = 80)			
L1CAM			
Média (DP)	7,98	21,92	0
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	
0%	54	67,5%	
>0%	26	32,5%	
<10%	67	83,8%	
≥10%	13	16,3%	
Vimentina			
Negativo	62	77,5%	0
Positivo	18	22,5%	
Positivo focal <50%	12	15,0%	
Positivo difuso > 50%	6	7,5%	
E-caderina			
Preservada	67	83,8%	0
Reduzida	13	16,2%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina)			
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	54	67,5%	0
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida)	21	26,2%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida)	5	6,2%	
Catenina beta membrana			
Preservada	70	87,5%	0
Reduzida	10	12,5%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina/catenina)			
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	52	65,0%	
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida ou catenina reduzida)	26	32,5%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida e catenina reduzida)	2	2,5%	
Ki67			
Média (DP)	45,5	24,48	0
Mediana (mín-máx)	40	(5-100)	
p16			
Negativo	1	1,3%	0
Positivo	79	98,8%	
p53			
Selvagem	80	100,0%	0
Aberrante	0	0,0%	
L1CAM ≥10 e TEM (e-caderina/vimentina/catenina)			
L1CAM <10 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	47	58,8%	0
L1CAM ≥ 10 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	33	41,2%	

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; S I = Sem informação.

Tabela 12 - Resultados da imunoistoquímica, L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p16, p53 e associações das mulheres com câncer de colo do útero, com subtipo adenocarcinoma 1999-2017

Característica	Total (n = 35)		
	n	%	S I
Adenocarcinoma (n = 35)			
L1CAM			
Média (DP)	20,71	24,81	0
Mediana (mín-máx)	7	(0-80)	
0%	9	25,7%	
>0%	26	74,3%	
<10%	18	51,4%	
≥10%	17	48,6%	
Vimentina			
Negativo	18	51,4%	0
Positivo	17	48,6%	
Positivo focal <50%	11	31,4%	
Positivo difuso > 50%	6	17,1%	
E-caderina			
Preservada	33	94,3%	0
Reduzida	2	5,7%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina)			
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	18	51,4%	0
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida)	15	42,9%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida)	2	5,7%	
Catenina beta membrana			
Preservada	32	91,4%	0
Reduzida	3	8,6%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina/catenina)			
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	17	48,6%	
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida ou catenina reduzida)	17	48,6%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida e catenina reduzida)	1	2,9%	
Ki67			
Média (DP)	47,65	21,79	1
Mediana (mín-máx)	40	(5-90)	
p16			
Negativo	1	2,9%	0
Positivo	34	97,1%	
p53			
Selvagem	33	94,3%	0
Aberrante	2	5,7%	
L1CAM ≥10 e TEM (e-caderina/vimentina/catenina)			
L1CAM <10 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	12	34,3%	0
L1CAM ≥ 10 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	23	65,7%	

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; S I = Sem informação.

Tabela 13 - Resultados da imunoistoquímica, L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p16, p53 e associações das mulheres com câncer de colo do útero, com subtipo carcinoma adenoescamoso 1999-2017

Característica	Total (n = 6)		
	n	%	S I
Adenoescamoso (n = 6)			
L1CAM			
Média (DP)	9,83	10,44	
Mediana (mín-máx)	9,5	(0-20)	
0%	2	33,3%	0
>0%	4	66,7%	
<10%	3	50,0%	
≥10%	3	50,0%	
Vimentina			
Negativo	3	50,0%	0
Positivo	3	50,0%	
Positivo focal <50%	1	16,7%	
Positivo difuso > 50%	2	33,3%	
E-caderina			
Preservada	6	100,0%	0
Reduzida	0	0,0%	
Catenina beta membrana			
Preservada	6	100,0%	0
Reduzida	0	0,0%	
Ki67			
Média (DP)	45,83	21,54	0
Mediana (mín-máx)	40	(25-80)	
p16			
Negativo	1	16,7%	0
Positivo	5	83,3%	
p53			
Selvagem	6	100,0%	0
Aberrante	0	0,0%	

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; S I = Sem informação.

Ao relacionarmos o resultado da imunoistoquímica com o tipo histológico observamos que a expressão de L1CAM e vimentina foi diferente entre os tipos histológicos escamoso e adenocarcinoma $p < 0,001$ e $0,006$ respectivamente. Das 35 pacientes com adenocarcinoma 17 (48,6%) apresentaram L1CAM $\geq 10\%$, e 18 (51,5%) apresentaram vimentina positiva. Enquanto das 80 pacientes com carcinoma escamoso encontramos 13 (16,25%) com L1CAM $\geq 10\%$ e 18 (22,5%) vimentina positivo. Não houve

diferença na expressão de e-caderina, catenina beta em membrana e Ki67 entre os tipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma escamoso (Tabela 14).

Tabela 14 - Resultados da imunoistoquímica para L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta em membrana e Ki67 segundo tipo histológico em mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Tipo Histológico				Valor de p
	Escamoso n = 80 (69,6%)		Adenocarcinoma n = 35 (30,4%)		
	n	%	n	%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	7,97	21,91	20,71	24,81	<0,001
Mediana (mín-máx)	0	0 - 100	7	0 - 80	
0%	54	85,7%	9	14,3%	<0,001 ¹
>0%	26	50,0%	26	50,0%	
<10%	67	78,8%	18	21,2%	<0,001 ¹
≥10%	13	43,3%	17	56,7%	
Vimentina					
Negativo	62	77,5%	18	22,5%	0,006 ¹
Positivo	18	51,4%	17	48,6%	
E-caderina					
Preservada	67	67,0%	33	33,0%	0,145 ²
Reduzida	13	86,7%	2	13,3%	
Catenina beta membrana					
Preservada	70	68,6%	32	31,4%	0,751 ²
Reduzida	10	76,9%	3	23,1%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	45,5	24,4	47,60	21,7	0,549 ³
Mediana (mín-máx)		(5-100)		(5-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Não houve relação entre a expressão imunoistoquímica das moléculas de adesão e vimentina, isoladamente ou em combinações, com o comprometimento linfonodal, tanto para o grupo total, quanto separado por tipo histológico (Tabelas de 15 a 18). Os dados completos encontram-se no Anexo J.

Tabela 15 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Status linfonodal				Valor de p
	N0 n = 96 (79,4%)		N+ n = 25 (20,6%)		
	n	%	n	%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	12,07	23,57	10,52	20,98	0,873 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	0	(0-100)	
0%	52	80,0%	13	20,0%	0,847 ¹
>0%	44	78,6%	12	21,4%	
<10%	72	81,8%	16	18,2%	0,271 ¹
≥10%	24	72,7%	9	27,3%	
Vimentina					
Negativo	66	79,5%	17	20,5%	0,943 ¹
Positivo	30	78,9%	8	21,1%	
Vimentina detalhada					
Negativo	66	79,5%	17	20,5%	1
Positivo Focal < 50%	19	79,2%	5	20,8%	
Positivo difuso > 50%	11	78,6%	3	21,4%	
E-caderina					
Preservada	82	77,4%	24	22,6%	0,192 ²
Reduzida	14	93,3%	1	6,7%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	45,89	23,91	47,00	22,03	0,822 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(15-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; N+: Linfonodo positivo; N0: Linfonodo negativo

Tabela 16 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017

Característica	Status linfonodal				Valor de p
	N0		N+		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	7,41	21,21	10,06	24,98	0,961 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	0	(0-100)	
0%	42	77,8%	12	22,2%	0,759 ¹
>0%	21	80,8%	5	19,2%	
<10%	54	80,6%	13	19,4%	0,359 ¹
≥10%	9	69,2%	4	30,8%	
Vimentina					
Negativo	49	79,0%	13	21,0%	0,909 ¹
Positivo	14	77,8%	4	22,2%	
Vimentina detalhada					
Negativo	49	79,0%	13	21,0%	0,887 ²
Positivo Focal < 50%	9	75,0%	3	25,0%	
Positivo difuso > 50%	5	83,3%	1	16,7%	
E-caderina					
Preservada	51	76,1%	16	23,9%	0,28 ²
Reduzida	12	92,3%	1	7,7%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	44,44	24,61	49,41	24,3	0,441 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(15-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; N+: Linfonodo positivo; N0: Linfonodo negativo

Tabela 17 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017

Característica	Status linfonodal				Valor de p
	N0		N+		
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	21,63	25,70	11,00	8,54	0,976 ³
Mediana (mín-máx)	6,00	(0-80)	10,00	(3-20)	
0%	9	100,0%	0	0,0%	0,287 ¹
>0%	23	88,5%	3	11,5%	
<10%	17	94,4%	1	5,6%	0,603 ²
≥10%	15	88,2%	2	11,8%	
Vimentina					
Negativo	16	88,9%	2	11,1%	1 ²
Positivo	16	94,1%	1	5,9%	
Vimentina detalhada					
Negativo	16	88,9%	2	11,1%	1
Positivo Focal < 50%	10	90,9%	1	9,1%	
Positivo difuso > 50%	6	100,0%	0	0,0%	
E-caderina					
Preservada	30	90,9%	3	9,1%	1 ²
Reduzida	2	100,0%	0	0,0%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	47,74	22,21	46,67	20,82	0,926 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-90)	40,00	(30-70)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; N+: Linfonodo positivo; N0: Linfonodo negativo

Tabela 18 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma adenoescamoso 1999-2017

Característica	Status linfonodal				Valor de p
	N0		N+		
	n	%	n	%	
Adenoescamoso (n = 6)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	0	0	11,80	10,35	NA
Mediana (mín-máx)	0	(0-0)	18,00	(0-20)	
0%	1	50,0%	1	50,0%	0,333 ²
>0%	0	0,0%	4	100,0%	
<10%	1	33,3%	2	66,7%	1 ²
≥10%	0	0,0%	3	100,0%	
Vimentina					
Negativo	1	33,3%	2	66,7%	1 ²
Positivo	0	0,0%	3	100,0%	
Vimentina detalhada					
Negativo	1	33,3%	2	66,7%	1
Positivo Focal < 50%	0	0,0%	1	100,0%	
Positivo difuso > 50%	0	0,0%	2	100,0%	
E-caderina					
Preservada	1	16,7%	5	83,3%	NA
Reduzida	0	0,0%	0	0,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	1	16,7%	5	83,3%	NA
Reduzida	0	0,0%	0	0,0%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	80,00		39,00	15,17	NA
Mediana (mín-máx)	80,00	(80-80)	30,00	(25-60)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; N+: Linfonodo positivo; N0: Linfonodo negativo; NA: Não foi possível calcular.

Também não houve relação entre a expressão das moléculas de adesão e vimentina com o comprometimento linfonodal múltiplo (Tabela 19).

Tabela 19 - Resultados da imunoistoquímica segundo status linfonodal detalhado das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Status linfonodal						Valor de p
	N0 n = 96 (79,4%)		N1 n = 10 (8,2%)		N2 n = 15 (12,4%)		
	n	%	n	%	n	%	
L1CAM (%)							
Média (DP)	12,07	23,57	18,20	30,22	5,40	9,87	0,218 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	10,50	(0-100)	0	(0-30)	
<10%	72	81,8%	5	5,7%	11	12,5%	0,249 ²
≥10%	24	72,7%	5	15,2%	4	12,1%	
Vimentina							
Negativo	66	79,5%	5	6,0%	12	14,5%	0,327 ²
Positivo	30	78,9%	5	13,2%	3	7,9%	
E-caderina							
Preservada	82	77,4%	9	8,5%	15	14,2%	0,339 ²
Reduzida	14	93,3%	1	6,7%	0	0,0%	
Catenina beta membrana							
Preservada	84	77,8%	9	8,3%	15	13,9%	0,483 ²
Reduzida	12	92,3%	1	7,7%	0	0,0%	
Ki67 (%)							
Média (DP)	45,89	23,91	48,00	27,10	46,33	18,94	0,969 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(15-90)	40,00	(15-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Kruskal-Wallis

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Diante da magnitude da relação entre a invasão angiolinfática e o comprometimento linfonodal, optou-se por relacionar também a expressão das moléculas de adesão e vimentina com a invasão angiolinfática resumida (negativa e positiva) e detalhada (negativa, focal e multifocal/extracervical). Houve relação entre a expressão de L1CAM $\geq 10\%$ com a invasão angiolinfática resumida e detalhada nos adenocarcinomas com $p=0,007$ e $p=0,009$, respectivamente. Também encontramos diferença para a expressão de catenina beta e a invasão angiolinfática detalhada nos adenocarcinomas $p=0,037$ (Tabelas 20 e 23).

Tabela 20- Resultados da imunoistoquímica segundo embolização angiolímfática das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Embolização angiolímfática				Valor de p
	Negativo n = 61 (50,4%)		Positivo n = 60 (49,6%)		
	n	%	n	%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	14,36	28,17	9,10	15,92	0,874 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	0	(0-90)	
<10%	47	53,4%	41	46,6%	0,282 ¹
≥10%	14	42,4%	19	57,6%	
Vimentina					
Negativo	37	44,6%	46	55,4%	0,058 ¹
Positivo	24	63,2%	14	36,8%	
E-caderina					
Preservada	52	49,1%	54	50,9%	0,428 ¹
Reduzida	9	60,0%	6	40,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	55	50,9%	53	49,1%	0,745 ¹
Reduzida	6	46,2%	7	53,8%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	47,42	23,80	44,83	23,22	0,580 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(10-100)	40,00	(5-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 21 - Resultados da imunoistoquímica segundo embolização angioplínfática das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso e adenocarcinoma 1999-2017

Característica	Embolização angioplínfática				Valor de p
	Negativo		Positivo		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	12,83	30,78	4,20	9,85	0,949 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	0	(0-50)	
<10%	30	44,8%	37	55,2%	0,674 ¹
≥10%	5	38,5%	8	61,5%	
Vimentina					
Negativo	24	38,7%	38	61,3%	0,092 ¹
Positivo	11	61,1%	7	38,9%	
E-caderina					
Preservada	27	40,3%	40	59,7%	0,158 ¹
Reduzida	8	61,5%	5	38,5%	
Catenina beta membrana					
Preservada	30	42,9%	40	57,1%	0,67 ²
Reduzida	5	50,0%	5	50,0%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	48,29	26,40	43,33	22,94	0,440 ³
Mediana (mín-máx)	40	(10-100)	40	(5-90)	
Adenocarcinoma (n = 35)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	16,42	24,66	33,11	21,99	0,020 ³
Mediana (mín-máx)	5,00	(0-80)	30,00	(3-70)	
<10%	17	94,4%	1	5,6%	0,007 ²
≥10%	9	52,9%	8	47,1%	
Vimentina					
Negativo	13	72,2%	5	27,8%	1 ²
Positivo	13	76,5%	4	23,5%	
E-caderina					
Preservada	25	75,8%	8	24,2%	0,454 ²
Reduzida	1	50,0%	1	50,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	25	78,1%	7	21,9%	0,156
Reduzida	1	33,3%	2	66,7%	
ki67 (%)					
Média (DP)	46,20	20,07	51,67	26,93	0,551 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(15-90)	60,00	(5-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 22 - Resultados da imunoistoquímica segundo embolização angiolímfática detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Embolização angiolímfática						Valor de p
	Negativo n = 61 (50,4%)		Focal n = 36 (29,8%)		Multifocal e/ou extracervical n = 24 (19,8%)		
	n	%	n	%	n	%	
L1CAM (%)							
Média (DP)	14,36	28,17	9,25	16,30	8,88	15,68	0,978 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	0	(0-70)	0	(0-60)	
<10%	47	53,4%	24	27,3%	17	19,3%	0,526 ¹
≥10%	14	42,4%	12	36,4%	7	21,2%	
Vimentina							
Negativo	37	44,6%	27	32,5%	19	22,9%	0,156 ¹
Positivo	24	63,2%	9	23,7%	5	13,2%	
E-caderina							
Preservada	52	49,1%	31	29,2%	23	21,7%	0,390 ²
Perda da expressão	9	60,0%	5	33,3%	1	6,7%	
Catenina beta membrana							
Preservada	55	50,9%	31	28,7%	22	20,4%	0,740 ²
Reduzida	6	46,2%	5	38,5%	2	15,4%	
Ki67 (%)							
Média (DP)	47,42	23,80	39,72	22,45	52,50	22,65	0,073 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(10-100)	30,00	(5-90)	50,00	(5-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Kruskal-Wallis

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 23 - Resultados da imunoistoquímica segundo embolização angiolímfática detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso e adenocarcinoma 1999-2017

Característica	Embolização angiolímfática						Valor de p
	Negativo		Focal		Multifocal e/ou extracervical		
	n	%	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)							
L1CAM (%)							
<10%	30	44,8%	23	34,3%	14	20,9%	0,724 ¹
≥10%	5	38,5%	6	46,2%	2	15,4%	
Vimentina							
Negativo	24	38,7%	24	38,7%	14	22,6%	0,270 ²
Positivo	11	61,1%	5	27,8%	2	11,1%	
E-caderina							
Preservada	27	40,3%	24	35,8%	16	23,9%	0,880 ²
Reduzida	8	61,5%	5	38,5%	0	0,0%	
Catenina beta membrana							
Preservada	30	42,9%	24	34,3%	16	22,9%	0,390 ²
Reduzida	5	50,0%	5	50,0%	0	0,0%	
Ki67 (%)							
Média (DP)	48,29	26,40	38,28	38,28	52,00	19,14	0,076 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(10-100)	30,00	(5-90)	50,00	(30-90)	
Adenocarcinoma (n = 35)							
L1CAM (%)							
<10%	17	94,4%	0	0,0%	1	5,6%	0,009 ¹
≥10%	9	52,9%	5	29,4%	3	17,6%	
Vimentina							
Negativo	13	72,2%	2	11,1%	3	16,7%	0,370 ²
Positivo	13	76,5%	3	17,6%	1	5,9%	
E-caderina							
Preservada	25	75,8%	5	15,2%	3	9,1%	0,235 ²
Reduzida	1	50,0%	0	0,0%	1	50,0%	
Catenina beta membrana							
Preservada	25	78,1%	5	15,6%	2	6,2%	0,037 ²
Reduzida	1	33,3%	0	0,0%	2	66,7%	
Ki67 (%)							
Média (DP)	46,20	20,06	45,70	17,18	52,50	30,00	0,811 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(15-90)	40,00	(30-70)	60,00	(5-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Kruskal-Wallis

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Optou-se também por comparar a expressão das moléculas de adesão e vimentina com as variáveis clínico-patológicas e com elas mesmas. Essa análise foi iniciada pelo L1CAM com dois pontos de corte diferentes. Maior que zero e maior ou igual a 10%. Os dados completos encontram-se no Anexos K e L.

Houve relação entre a idade em todas as variações testadas e a expressão de L1CAM >0%. Sendo que as pacientes mais jovens apresentaram maior expressão. Também houve relação com o tipo histológico e a expressão de vimentina, ambas com $p < 0,001$. Sendo que a expressão de L1CAM > 0% foi maior nos adenocarcinomas e, também, maior nas pacientes com expressão de vimentina presente. Ao separar por histologia pode-se observar que a relação com a vimentina se manteve para os carcinomas escamosos $p = 0,003$, mas não para os adenocarcinomas $p = 0,289$ (Anexo M).

Com o ponto de corte maior ou igual a 10% para L1CAM foi encontrado novamente diferença entre a expressão de vimentina $p < 0,001$, e o tipo histológico $p = 0,001$ sendo mais frequente a presença de L1CAM $\geq 10\%$ nas pacientes com vimentina positivo e nos adenocarcinomas. Diferentemente do corte em 0%, o tamanho tumoral como variável quantitativa, e qualitativa obteve significância estatística $p = 0,047$ e $p = 0,003$, sendo que o tumor foi maior no grupo de pacientes L1CAM $\geq 10\%$. Ao separarmos por tipo histológico encontramos relação entre a expressão de vimentina para os carcinomas escamosos, adenoescamosos. Houve relação entre a expressão de Ki67 para os carcinomas escamosos sendo essa expressão maior para as pacientes com L1CAM $\geq 10\%$. Para os adenocarcinomas houve relação com o tamanho tumoral como variável qualitativa $p = 0,042$ (Tabelas 24 a 26).

Tabela 24 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Variável (n = 121)	L1CAM %				Valor de p
	<10% n = 88		≥10% n = 33		
	n	%	n	%	
Vimentina					
Negativo	71	85,5%	12	14,5%	<0,001 ¹
Positivo	17	44,7%	21	55,3%	
E-caderina					
Preservada	75	75,0%	25	25,0%	0,493 ²
Reduzida	10	66,7%	5	33,3%	
Catenina beta membrana					
Preservada	76	74,5%	26	25,4%	0,683 ¹
Reduzida	9	69,2%	4	30,8%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	44,08	22,4	51,5	25,4	0,16 ³
Mediana (mín-máx)	40	5-90	40	5-100	
p53					
Selvagem	86	72,3%	33	27,7%	1 ²
Aberrante	2	100,0%	0	0,0%	
p16					
Negativo	2	66,7%	1	33,3%	1 ²
Positivo	86	72,9%	32	27,1%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	41,40	29,47	39,70	30,05	0,696 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	30,00	(0-90)	
<10%	3	75,0%	1	25,0%	0,930 ²
10-49%	51	72,9%	19	27,1%	
≥50%	32	71,1%	13	28,9%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,71	12,50	30,26	15,49	0,047 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-70)	29,00	(4-62)	
< 4 cm	78	78,0%	22	22,0%	0,003 ¹
≥ 4cm	9	45,0%	11	55,0%	
Profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	21	77,8%	6	22,2%	0,812 ¹
>1/3 e ≤2/3	29	70,7%	12	29,3%	
>2/3	38	73,1%	14	26,9%	
Tipo histológico					
Escamoso	67	83,8%	13	16,3%	0,001 ²
Adenocarcinoma	18	51,4%	17	48,6%	
Adenoescamoso	3	50,0%	3	50,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	10	58,8%	7	41,2%	0,358 ¹
Moderadamente diferenciado	54	76,1%	17	23,9%	
Pouco diferenciado	24	72,7%	9	27,3%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 25 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017

Variável	L1CAM %				Valor de p
	<10%		≥10%		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
Vimentina					
Negativo	56	90,3%	6	9,7%	0,003 ¹
Positivo	11	61,1%	7	38,9%	
E-caderina					
Preservada	58	86,6%	9	13,4%	0,121 ²
Reduzida	9	69,2%	4	30,8%	
Catenina beta membrana					
Preservada	58	82,9%	12	17,1%	0,567 ²
Reduzida	9	90,0%	1	10,0%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	41,49	22,4	66,15	25	0,003 ³
Mediana (mín-máx)	40	5-90	70	30-100	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	46,62	29,38	49,23	30,40	0,766 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	40,00	(10-90)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	1 ²
10-49%	35	83,3%	7	16,7%	
≥50%	29	82,9%	6	17,1%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,70	12,78	30,65	17,36	0,204 ³
Mediana (mín-máx)	24,50	3-70	30,00	5-62	
< 4 cm	59	86,8%	9	13,2%	0,055 ¹
≥ 4cm	7	63,6%	4	36,4%	
Profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	13	81,2%	3	18,8%	0,887 ²
>1/3 e ≤2/3	20	87,0%	3	13,0%	
>2/3	34	85,0%	6	15,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	2	100,0%	0	0,0%	0,461 ²
Moderadamente diferenciado	42	87,5%	6	12,5%	
Pouco diferenciado	23	76,7%	7	23,3%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 26 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017

Variável	L1CAM %				Valor de p
	<10%		≥10%		
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
Vimentina					
Negativo	12	66,7%	6	33,3%	0,094 ²
Positivo	6	35,3%	11	64,7%	
E-caderina					
Preservada	17	51,5%	16	48,5%	1 ²
Reduzida	1	50,0%	1	50,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	18	56,2%	14	43,8%	0,104 ²
Reduzida	0	0,0%	3	100,0%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	52,7	20,8	42	20	0,128 ³
Mediana (mín-máx)	45	(25-90)	40	5-90	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	22,22	21,84	33,53	28,05	0,190 ³
Mediana (mín-máx)	10,00	(0-80)	20,00	(0-80)	
<10%	2	66,7%	1	33,3%	0,317 ²
10-49%	14	58,3%	10	41,7%	
≥50%	2	25,0%	6	75,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	22,80	12,27	30,17	15,84	0,173 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-42)	30,00	4-55	
< 4 cm	16	61,5%	10	38,5%	0,042 ²
≥ 4cm	2	22,2%	7	77,8%	
Profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	7	70,0%	3	30,0%	0,320 ²
>1/3 e ≤2/3	8	50,0%	8	50,0%	
>2/3	3	33,3%	6	66,7%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	7	50,0%	7	50,0%	0,860 ²
Moderadamente diferenciado	11	55,0%	9	45,0%	
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Ao comparar a expressão da vimentina com as variáveis clínico-patológicas foi encontrada novamente a relação com L1CAM e com o tipo histológico já citadas anteriormente. Além disso, a expressão de vimentina relacionou-se com o tamanho tumoral classificado em: menor que 5 mm, entre 5 e 39 mm e maior que 40 mm com $p=0,025$ e, também, classificado em menor que 40 mm e maior ou igual a 40 mm com $p=0,014$, sendo a expressão de vimentina mais frequente em tumores maiores. Ao separar por tipo histológico, a relação com o tamanho, persistiu para os carcinomas escamosos mas não para os adenocarcinomas. Pode-se identificar nos adenocarcinomas uma relação inversa entre a expressão de Ki67 e a expressão de vimentina $p=0,005$ sendo que o Ki67 foi maior no grupo de pacientes vimentina negativos (Tabelas de 27 a 29). Os dados completos encontram-se no Anexo N.

Tabela 27 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Vimentina				Valor de p
	Negativo n = 83 (68,6%)		Positivo n = 38 (31,4%)		
	n	%	n	%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,51	11,52	29,83	16,73	0,060 ³
Mediana (mín-máx)	24,50	(3-50)	30,00	(0,6-70)	
<40 mm	73	73,0%	27	27,0%	0,014 ²
≥40 mm	9	45,0%	11	55,0%	
Profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	18	66,7%	9	33,3%	0,843 ¹
>1/3 e ≤2/3	27	65,9%	14	34,1%	
>2/3	37	71,2%	15	28,8%	
Tipo histológico					
Escamoso	62	77,5%	18	22,5%	0,010 ²
Adenocarcinoma	18	51,4%	17	48,6%	
Adenoescamoso	3	50,0%	3	50,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	9	52,9%	8	47,1%	0,317 ¹
Moderadamente diferenciado	51	71,8%	20	28,2%	
Pouco diferenciado	23	69,7%	10	30,3%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	43,70	29,64	35,00	28,73	0,112 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	25,00	(0-90)	
<10%	3	75,0%	1	25,0%	0,628 ²
10-49%	45	64,3%	25	35,7%	
≥50%	33	73,3%	12	26,7%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	4,83	13,32	26,87	31,28	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	14,00	(0-10)	
<10%	71	80,7%	17	19,3%	<0,001
≥10%	12	36,4%	21	63,6%	
E-caderina					
Preservada	75	70,8%	31	29,2%	0,174 ²
Perda da expressão	8	53,3%	7	46,7%	
Catenina beta membrana					
Preservada	75	69,4%	33	30,6%	0,562 ²
Reduzida	8	61,5%	5	38,5%	
p53					
Selvagem	82	68,9%	37	31,1%	0,531 ²
Aberrante	1	50,0%	1	50,0%	
p16					
Negativo	2	66,7%	1	33,3%	1 ²
Positivo	81	68,6%	37	31,4%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	47,41	23,56	43,24	23,25	0,349 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(5-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 28 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017

Característica	Vimentina				Valor de p
	Negativo n = 62		Positivo n = 18		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	22,89	11,17	31,58	19,12	0,093 ³
Mediana (mín-máx)	22,40	(3-50)	32,00	(8-70)	
<40 mm	56	82,4%	12	17,6%	0,007 ¹
≥40 mm	5	45,5%	6	54,5%	
Profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	12	75,0%	4	25,0%	0,834 ¹
>1/3 e ≤2/3	17	73,9%	6	26,1%	
>2/3	32	80,0%	8	20,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	2	100,0%	0	0,0%	0,754 ¹
Moderadamente diferenciado	38	79,2%	10	20,8%	
Pouco diferenciado	22	73,3%	8	26,7%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	47,16	29,63	46,66	29,30	0,99 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	40,00	(10-90)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	1 ²
10-49%	32	76,2%	10	23,8%	
≥50%	27	77,1%	8	22,9%	
E-caderina					
Preservada	54	80,6%	13	19,4%	0,132 ²
Perda da expressão	8	61,5%	5	38,5%	
Catenina beta membrana					
Preservada	55	78,6%	15	21,4%	0,686 ²
Reduzida	7	70,0%	3	30,0%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	43,80	23,10	51,00	28,00	0,387 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	50,00	(10-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 29 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017

Característica	Vimentina				Valor de p
	Negativo n= 18		Positivo n = 17		
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	24,8	13,1	28,1	15,80	0,540 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(4-47)	30,00	(0,6-55)	
<40 mm	14	53,8%	12	46,2%	0,627 ¹
≥40 mm	4	44,4%	5	55,6%	
Profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	5	50,0%	5	50,0%	0,847 ¹
>1/3 e ≤2/3	9	56,2%	7	43,8%	
>2/3	4	44,4%	5	55,6%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	6	42,9%	8	57,1%	0,389 ¹
Moderadamente diferenciado	12	60,0%	8	40,0%	
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	32,22	27,98	22,94	22,01	0,398 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0-80)	10,00	(0-80)	
<10%	2	66,7%	1	33,3%	0,659 ²
10-49%	11	45,8%	13	54,2%	
≥50%	5	62,5%	3	37,5%	
E-caderina					
Preservada	18	54,4%	15	45,5%	0,229 ²
Perda da expressão	0	0,0%	2	100,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	17	53,1%	15	46,9%	0,603 ²
Reduzida	1	33,3%	2	66,7%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	58,30	22,00	35,00	14,20	0,005 ³
Mediana (mín-máx)	65,00	(20-90)	40,00	(5-60)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

A relação da expressão da vimentina detalhada em negativa, positiva focal <50% e positiva difusa > 50% com as variáveis clínico-patológicas encontrou-se novamente a relação com L1CAM e com o tipo histológico. Além disso a expressão de vimentina detalhada se relacionou novamente com o tamanho tumoral classificado em: menor que 5 mm, entre 5mm e 39 mm e maior que 40 mm com $p=0,042$ e também classificado em menor que 40 mm e maior ou igual a 40 mm $p=0,034$ sendo a expressão de vimentina mais frequente em tumores maiores. Ao separarmos por tipo histológico, a relação com o tamanho, persistiu e se intensificou para os carcinomas escamosos, mas não para os adenocarcinomas. Foi identificado também nos tumores escamosos relação com a profundidade de invasão estromal como variável quantitativa $p=0,039$, sendo que a infiltração estromal foi maior no grupo de pacientes com expressão difusa de vimentina. Nos adenocarcinomas a relação inversa entre a expressão de Ki67 e a expressão de vimentina persistiu, $p=0,019$ sendo que o Ki67 foi maior no grupo de pacientes vimentina negativos (Tabelas de 30 a 32). Os dados completos encontram-se no Anexo O.

Tabela 30 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Vimentina						Valor de p
	Negativo n = 83 (68,6%)		Positivo focal <50% n = 24 (19,8)		Positivo difuso>50% n = 14 (11,6%)		
	n	%	n	%	n	%	
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	23,51	11,52	27,80	14,39	33,17	20,20	0,156 ⁴
Mediana (mín-máx)	24,50	(3-50)	29,50	(0,6-55)	32,00	(4-70)	
<40 mm	73	73,0%	18	18,0%	9	9,0%	0,034 ¹
≥40 mm	9	45,0%	6	30,0%	5	25,0%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	9,84	5,68	7,9	4,77	10,14	4,96	0,230 ⁴
Mediana (mín-máx)	9	(0,6-30)	6,50	(0,6-17)	9,50	(1,2-18)	
% da profundidade da infiltração do colo							
≤1/3	18	66,7%	6	22,2%	3	11,1%	0,845 ¹
>1/3 e ≤2/3	27	65,9%	10	24,4%	4	9,8%	
>2/3	37	71,2%	8	15,4%	7	13,5%	
Tipo histológico							
Escamoso	62	77,5%	12	15,0%	6	7,5%	0,020 ²
Adenocarcinoma	18	51,4%	11	31,4%	6	17,1%	
Adenoescamoso	3	50,0%	1	16,7%	2	33,3%	
Grau histológico							
Bem diferenciado	9	52,9%	5	29,4%	3	17,6%	0,431 ¹
Moderadamente diferenciado	51	71,8%	14	19,7%	6	8,5%	
Pouco diferenciado	23	69,7%	5	15,2%	5	15,2%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	43,70	29,64	31,20	28,63	41,42	28,78	0,151 ⁴
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	20,00	(0-90)	35	(10-90)	
<10%	3	75,0%	1	25,0%	0	0,0%	0,611 ²
10-49%	45	64,3%	17	24,3%	8	11,4%	
≥50%	33	73,3%	6	13,3%	6	13,3%	
L1CAM (%)							
Média (DP)	4,83	13,32	25	33,83	30,07	27,22	<0,001 ⁴
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	7,50	(0-100)	20	(0-70)	
0%	55	84,6%	8	12,3%	2	3,1%	<0,001 ¹
>0%	28	50,0%	16	28,6%	12	21,4%	
<10%	71	80,7%	12	13,6%	5	5,7%	<0,001 ¹
≥10%	12	36,4%	12	36,4%	9	27,3%	
E-caderina							
Preservada	75	70,8%	19	17,9%	12	11,3%	0,296 ²
Perda da expressão	8	53,3%	5	33,3%	2	13,3%	
Catenina beta membrana							
Preservada	75	69,4%	20	18,5%	13	12,0%	0,651 ²
Reduzida	8	61,5%	4	30,8%	1	7,7%	
p53							
Selvagem	82	68,9%	24	20,2%	13	10,9%	0,257 ²
Aberrante	1	50,0%	0	0,0%	1	50,0%	
p16							
Negativo	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%	0,681 ²
Positivo	81	68,6%	23	19,5%	14	11,9%	
Ki67 (%)							
Média (DP)	47,41	23,56	43,91	26,79	42,14	16,72	0,645 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(5-90)	40	(20-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 31 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017

Característica	Vimentina						Valor de p
	Negativo n = 61		Positivo focal <50% n = 12		Positivo difuso>50% n = 6		
	n	%	n	%	n	%	
Escamoso (n = 79)							
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	22,89	11,17	23,04	12,13	48,66	19,87	0,010 ⁴
Mediana (mín-máx)	22,40	(3-50)	26,00	(8-40)	52,00	(15-70)	
<40 mm	56	82,4%	11	16,2%	1	1,5%	<0,001 ²
≥40 mm	5	45,0%	1	9,1%	5	45,5%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	10,57	5,9	7,35	4,40	13,50	3,72	0,039 ⁴
Mediana (mín-máx)	10	(0,6-30)	6,00	(1,9-15,2)	13,5	(9-18)	
% da profundidade da infiltração do colo							
≤1/3	12	75,0%	4	25,0%	0	0,0%	0,185 ¹
>1/3 e ≤2/3	17	73,9%	5	21,7%	1	4,3%	
>2/3	32	80,0%	3	7,5%	5	12,5%	
Grau histológico							
Bem diferenciado	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,609 ¹
Moderadamente diferenciado	38	79,2%	8	16,7%	2	4,2%	
Pouco diferenciado	22	73,3%	4	13,3%	4	13,3%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	47,16	29,63	42,50	30,48	55,00	27,38	0,675 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	35,00	(10 -90)	55,00	(20-90)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,565 ²
10-49%	32	76,2%	8	19,0%	2	4,8%	
≥50%	27	77,1%	4	11,4%	4	11,4%	
E-caderina							
Preservada	54	80,6%	9	13,4%	4	6,0%	0,234 ²
Perda da expressão	8	61,5%	3	23,1%	2	15,4%	
Catenina beta membrana							
Preservada	55	78,6%	10	14,3%	5	7,1%	0,569 ²
Reduzida	7	70,0%	2	20,0%	1	10,0%	
L1CAM (%)							
Média (DP)	3,2	12,32	25,2	41,51	22,66	26,24	0,002
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	0,50	(0-100)	12,50	(0-60)	
<10%	56	83,6%	8	11,9%	3	4,5%	0,011 ²
≥10%	6	46,2%	4	30,8%	3	23,1%	
Ki67 (%)							
Média (DP)	43,80	23,10	51,66	32,42	50,00	21,90	0,681 ⁴
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	45,00	(10-90)	50,00	(30-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 32 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo vimentina detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017

Característica	Vimentina						Valor de p
	Negativo n=18		Positivo focal <50% n=11		Positivo difuso>50% n=6		
	n	%	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)							
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	24,8	13,1	33,1	16,02	19,08	11,60	0,139 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(4-47)	35,00	(0,6-55)	19,00	(4-32)	
<40 mm	14	53,8%	6	23,1%	6	23,1%	0,117 ²
≥40 mm	4	44,4%	5	55,6%	0	0,0%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	7,44	4,34	8,02	5,30	6,16	3,58	0,861 ³
Mediana (mín-máx)	7,7	(1-18)	6,00	(0,6-17)	5,5	(1,2-12)	
% da profundidade da infiltração do colo							
≤1/3	5	50,0%	2	20,0%	3	30,0%	0,739 ¹
>1/3 e ≤2/3	9	56,2%	5	31,2%	2	12,5%	
>2/3	4	44,4%	4	44,4%	1	11,1%	
Grau histológico							
Bem diferenciado	6	42,9%	5	35,7%	3	21,4%	0,573 ¹
Moderadamente diferenciado	12	60,0%	5	25,0%	3	15,0%	
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	32,22	27,98	14,54	12,93	38,33	27,86	0,141 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0-80)	10,00	(0-50)	35,00	(10 -80)	
<10%	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%	0,725 ²
10-49%	11	45,8%	9	37,5%	4	16,7%	
≥50%	5	62,5%	1	12,5%	2	25,0%	
E-caderina							
Preservada	18	54,4%	9	27,3%	6	1,2%	0,118 ²
Perda da expressão	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	
Catenina beta membrana							
Preservada	17	53,1%	9	28,1%	6	18,0%	0,561 ²
Reduzida	1	33,3%	2	66,7%	0	0,0%	
L1CAM (%)							
Média (DP)	11,16	15,96	25,18	27,11	41,16	31,24	0,060
Mediana (mín-máx)	4,5	(0-60)	10,00	(0-80)	50	(0-70)	
<10%	12	66,7%	4	22,2%	2	11,1%	0,215
≥10%	6	35,3%	7	41,2%	4	23,5%	
Ki67 (%)							
Média (DP)	58,30	22,00	36,00	17,28	35,00	8,36	0,019 ⁴
Mediana (mín-máx)	65,00	(20-90)	40,00	(5-60)	40,00	(20-40)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

A relação da redução da expressão da e-caderina com as variáveis clínico-patológicas está listada nas Tabelas de 33 a 35 (Anexo P). Houve relação com o tamanho tumoral classificado em: menor que 5 mm, entre 5 mm e 19 mm, entre 20 mm e 39 mm e maior que 40 mm com $p=0,034$ sendo que a redução foi mais frequente em tumores maiores. O tamanho como variável quantitativa foi em média maior nos tumores e-caderina negativos, por pouco essa relação não atingiu significância estatística (32 mm *versus* 24 mm) $p=0,056$. Também houve relação com a infiltração linfocitária intratumoral como variável quantitativa e qualitativa $p<0,05$ e com a perda da expressão de catenina beta $p<0,001$. Ao separarmos por tipo histológico encontramos resultados semelhantes para o carcinoma escamoso, relacionando a perda da e-caderina com maior tamanho tumoral, maior infiltração linfocitária intratumoral e perda de beta catenina. Para os adenocarcinomas, essas relações não foram observadas, e houve relação com menor expressão de Ki67 para o grupo de pacientes com perda de e-caderina $p=0,048$. Uma ressalva deve ser feita, apenas dois pacientes com adenocarcinoma apresentaram perda de e-caderina.

Tabela 33 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo e-caderina das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	E-caderina				Valor de p
	Preservada n = 106		Reduzida n = 15		
	n	%	n	%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	24,45	12,74	32,86	17,57	0,056 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-62)	30,00	(3-70)	
<40 mm	90	90,00%	10	10,00%	0,064 ¹
≥40 mm	15	75,00%	5	25,00%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	9,23	5,10	11,37	7,56	0,381 ³
Mediana (mín-máx)	9,00	(0,6-25)	10,00	(1,3-30)	
≤1/3	24	88,90%	3	11,10%	0,933 ²
>1/3 e ≤2/3	37	90,20%	4	9,80%	
>2/3	45	86,50%	7	13,50%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	15	88,20%	2	11,80%	0,923 ²
Moderadamente diferenciado	63	88,70%	8	11,30%	
Pouco diferenciado	28	84,80%	5	15,20%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	38,57	28,43	58,57	32,54	0,035 ³
Mediana (mín-máx)	30,00	(0-90)	70,00	(10-90)	
<10%	4	100,00%	0	0,00%	0,027 ²
10-49%	66	94,30%	4	5,70%	
≥50%	35	77,80%	10	22,20%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	10,53	21,05	20,33	33,39	0,641 ³
Mediana (mín-máx)	0,00	(0-100)	0,00	(0-90)	
<10%	78	88,6%	10	11,4%	0,573 ²
≥10%	28	84,8%	5	15,2%	
Vimentina					
Negativo	75	90,4%	8	9,6%	0,174 ²
Positivo	31	81,6%	7	18,4%	
Catenina beta membrana					
Preservada	101	93,5%	7	6,5%	<0,001 ²
Reduzida	5	38,5%	8	61,5%	
p53					
Selvagem	104	87,4%	15	12,6%	1 ²
Aberrante	2	100,0%	0	0,0%	
p16					
Negativo	3	100,0%	0	0,0%	1 ²
Positivo	103	87,3%	15	12,7%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	47,00	23,19	40,00	25,14	0,191 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-90)	30,00	(5-100)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 34 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo e-caderina das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017

Característica	E-caderina				Valor de p
	Preservada n = 67		Reduzida n = 13		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,51	12,31	31,76	18,61	0,118 ³
Mediana (mín-máx)	22,20	(5-62)	30,00	(3-70)	
<40 mm	59	86,8%	9	13,2%	0,076 ²
≥40 mm	7	63,6%	4	36,4%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	10,00	5,30	11,44	7,80	0,784 ³
Mediana (mín-máx)	10,00	(0,6-25)	10,00	(1,3-30)	
≤1/3	13	81,2%	3	18,8%	0,843 ²
>1/3 e ≤2/3	20	87,0%	3	13,0%	
>2/3	34	85,0%	6	15,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	1	50,0%	1	50,0%	0,381 ²
Moderadamente diferenciado	41	85,4%	7	14,6%	
Pouco diferenciado	25	83,8%	5	16,7%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	43,48	28,47	66,66	27,41	0,018 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	75,00	(10-90)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	0,011 ²
10-49%	40	95,2%	2	4,8%	
≥50%	25	71,4%	10	28,6%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	5,50	17,73	20,38	35,13	0,154 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	0	(0-90)	
<10%	58	86,6%	9	13,4%	0,209 ²
≥10%	9	69,2%	4	30,8%	
Vimentina					
Negativo	54	87,1%	8	12,9%	0,132 ²
Positivo	13	72,2%	5	27,8%	
Catenina beta membrana					
Preservada	64	91,4%	6	8,6%	<0,001 ²
Reduzida	3	30,0%	7	70,0%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	45,89	24,58	43,46	24,78	0,646 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-90)	30,00	(15-100)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 35 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo e-caderina das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017

Característica	E-caderina				Valor de p
	Preservada n = 33		Reduzida n = 2		
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	25,60	14,36	40	7,07	0,154 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-55)	40,00	(35-45)	
<40 mm	25	96,2%	1	3,8%	0,454 ²
≥40 mm	8	88,9%	1	11,1%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	7,19	4,25	11,00	8,48	0,455 ³
Mediana (mín-máx)	6,00	(0,6-18)	11,00	(5-17)	
≤8 mm	22	95,7%	1	4,3%	1,000 ²
>8 mm	11	91,7%	1	8,3%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	13	92,9%	1	7,1%	1,000 ²
Moderadamente diferenciado	19	95,0%	1	5,0%	
Pouco diferenciado	1	100,0%	0	0,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	28,78	25,70	10,00	0,00	0,370 ³
Mediana (mín-máx)	20,00	(0-80)	10,00	(10-10)	
L1CAM (%)					
Média (DP)	20,75	25,08	20,00	28,28	0,829 ³
Mediana (mín-máx)	7	(0-80)	20,00	(0-40)	
<10%	17	94,4%	1	5,6%	1,000 ²
≥10%	16	94,1%	1	5,9%	
Vimentina					
Negativo	18	100,0%	0	0,0%	0,229 ²
Positivo	15	88,2%	2	11,8%	
Catenina beta membrana					
Preservada	31	96,9%	1	3,1%	0,166 ²
Reduzida	2	66,7%	1	33,3%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	49,53	20,80	17,50	17,67	0,048 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(15-90)	17,50	(5-30)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Para a relação entre a perda da catenina beta e as variáveis clínico-patológicas, houve significância para as variáveis infiltração linfocitária intratumoral como variável qualitativa classificada em <10%, 10% a 49% e $\geq 50\%$ com $p=0,006$ e com a perda da expressão de e-caderina $p<0,001$. Ao separarmos por tipo histológico houve relação semelhante com as mesmas variáveis para os carcinomas escamosos além da variável infiltração linfocitária intratumoral com corte em 50% $p=0,037$. Para os adenocarcinomas houve relação com a expressão de L1CAM como variável quantitativa $p=0,040$ e como variável qualitativa com L1CAM $\geq 30\%$ $p=0,025$. Nesse tipo histológico não houve relação com a perda de e-caderina. Novamente deve-se fazer a ressalva de que houve apenas três casos de adenocarcinoma com perda de catenina beta (Tabelas 36 a 38). Os dados completos encontram-se no Anexo Q.

Tabela 36 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo catenina beta em membrana das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Catenina Beta Membrana				Valor de p
	Preservada n = 108 (89,3%)		Reduzida n = 13 (10,7%)		
	n	%	n	%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	25,44	13,11	26,03	18,04	0,790 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-62)	22,00	(5-70)	
<40 mm	90	90,00%	10	10,00%	0,453 ²
≥40 mm	17	85,00%	3	15,00%	
% da profundidade de infiltração do colo					
≤1/3	25	92,60%	2	7,40%	0,866 ²
>1/3 e ≤2/3	36	87,80%	5	12,20%	
>2/3	46	88,50%	6	11,50%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	16	94,10%	1	5,90%	0,698 ²
Moderadamente diferenciado	64	90,10%	7	9,90%	
Pouco diferenciado	28	84,80%	5	15,20%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	39,71	28,70	50,76	35,22	0,341 ³
Mediana (mín-máx)	30,00	(0-90)	60,00	(0-90)	
<10%	2	50,00%	2	50,00%	0,006 ²
10-49%	67	95,70%	3	4,30%	
≥50%	37	82,20%	8	17,80%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	10,90	21,67	18,76	32,19	0,996 ³
Mediana (mín-máx)	0,00	(0-100)	0,00	(0-90)	
<10%	79	89,8%	9	10,2%	0,749 ²
≥10%	29	87,9%	4	12,1%	
Vimentina					
Negativo	75	90,4%	8	9,6%	0,562 ²
Positivo	33	86,8%	5	13,2%	
E-caderina					
Preservada	101	95,3%	5	4,7%	<001 ²
Reduzida	7	46,7%	8	53,3%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	45,51	23,15	51,15	26,15	0,431 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5 - 100)	40,00	(5-90)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 37 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo catenina beta em membrana das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017

Característica	Catenina Beta Membrana				Valor de p
	Preservada n = 70		Reduzida n = 10		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	24,70	12,89	25,45	19,60	0,757 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(3- 62)	23,50	(5-70)	
<40 mm	60	88,2%	8	11,8%	
≥40 mm	9	81,8%	2	18,2%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	14	87,5%	2	12,5%	0,747 ²
>1/3 e ≤2/3	19	82,6%	4	17,4%	
>2/3	36	90,0%	4	10,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	2	100,0%	0	0,0%	0,614 ²
Moderadamente diferenciado	43	89,6%	5	10,4%	
Pouco diferenciado	24	83,3%	5	16,7%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	44,55	28,88	64,00	28,36	0,056 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(10-90)	70,00	(0-90)	
<10%	0	0,0%	1	100,0%	0,001 ²
10-49%	41	97,6%	1	2,4%	
≥50%	27	77,1%	8	22,9%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	7,77	21,09	9,40	28,34	0,452 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	0	(0-90)	
<10%	58	86,6%	9	13,4%	1,000 ²
≥10%	12	92,3%	1	7,7%	
Vimentina					
Negativo	55	88,7%	7	11,3%	0,686 ²
Positivo	15	83,3%	3	16,7%	
E-caderina					
Preservada	64	95,5%	3	4,5%	<0,001 ²
Reduzida	6	46,2%	7	53,8%	
p53					
Selvagem	106	89,1%	13	10,9%	1
Aberrante	2	100,0%	0	0,0%	
p16					
Negativo	3	100,0%	0	0,0%	1
Positivo	105	89,0%	11	12,7%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	48,54	21,02	38,33	32,53	0,208 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(15-90)	40,00	(5-70)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Tabela 38 - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo catenina beta em membrana das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017

Característica	Catenina Beta Membrana				Valor de p
	Preservada n = 32		Reduzida n = 3		
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	26,28	14,59	28	14,73	0,906 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-55)	20,00	(19-45)	
<40 mm	24	92,3%	2	7,7%	1,000 ²
≥40 mm	8	88,9%	1	11,1%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	7,04	4,28	11,33	5,50	0,125 ³
Mediana (mín-máx)	6,00	(0,6-18)	11,00	(6-17)	
≤8 mm	22	95,7%	1	4,3%	0,266 ²
>8 mm	10	83,3%	2	16,7%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	13	92,9%	1	7,1%	1,000 ²
Moderadamente diferenciado	18	90,0%	2	10,0%	
Pouco diferenciado	1	100,0%	0	0,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	29,68	25,58	6,66	5,77	0,065 ³
Mediana (mín-máx)	20,00	(0-80)	10,00	(0-10)	
<10%	2,00	66,7%	1,00	33,3%	0,353
10-49%	22,00	91,7%	2,00	8,3%	
≥50%	8,00	100,0%	0,00	0,0%	
Fibroplasia intratumoral					
Ausente	12	85,7%	2	14,3%	0,743
Discreta	15	93,8%	1	6,2%	
Moderada	5	100,0%	0	0,0%	
Intensa	0	0,0%	0	0,0%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	17,96	23,22	50,00	26,45	0,040 ³
Mediana (mín-máx)	5	(0-70)	40,00	(30 - 80)	
0%	9	100,0%	0	0,0%	0,553 ²
>0%	23	88,5%	3	11,5%	
<10%	18	100,0%	0	0,0%	0,104 ²
≥10%	14	82,4%	3	17,6%	
<30%	24	100,0%	0	0,0%	0,025 ²
≥30%	8	72,7%	3	27,3%	
Vimentina					
Negativo	17	94,4%	1	5,6%	0,603 ²
Positivo	15	88,2%	2	11,8%	
E-caderina					
Preservada	31	93,9%	2	6,1%	0,166 ²
Reduzida	1	50,0%	1	50,0%	
Ki67 (%)					
Média (DP)	48,54	21,02	38,33	32,53	0,621 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(15-90)	40,00	(5-70)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Foi realizada comparação de TILs com o padrão de invasão histológico. Pode-se observar infiltração linfocitária em média de 41% para os tumores com *front* de invasão de contornos infiltrativos em células isoladas ou agrupamentos lineares pouco coesos, 45% pelos tumores com contornos infiltrativos em blocos neoplásicos e 27,9% e pelos tumores com contornos expansivos $p=0,047$. Como variável categórica (menor ou igual a 40% *versus* maior que 40%) também houve significância $p=0,043$).

Tabela 39 - Infiltração linfocitária intratumoral (TILs) vs padrão de invasão histológico

TILs n= 129	Padrão de Invasão do <i>Front</i> tumoral						Valor de p
	Contornos Expansivos		Contorno infiltrativo em blocos		Contorno infiltrativo pouco coeso		
	n	%	n	%	n	%	
Média (DP)	27,9	29,2	45,4	31,0	41,0	25,1	0,047 ³
Mediana (mín-máx)	10,0	(0-90)	40,0	(0-90)	30,0	(10-90)	
≤40%	15	19,5%	58	62,3%	14	18,2%	0,043 ¹
>40%	4	7,7%	43	82,7%	5	9,6%	
<10%	1	20,0%	4	80,0%	0	0,0%	0,085 ²
10-49%	14	19,4%	44	61,1%	14	19,4%	
≥50%	4	7,7%	43	82,7%	5	9,6%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Kruskal-Wallis

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

6 DISCUSSÃO

A proporção de pacientes com linfonodos comprometidos pode variar de acordo com a casuística. Tumores mais avançados apresentam um índice de comprometimento linfonodal maior. A casuística do presente estudo é composta por tumores relativamente iniciais. Quinze pacientes (8% da amostra) eram tumores IA1 FIGO 2009. Essas pacientes apresentavam biópsia com tumor invasivo, ou tumores superficialmente invasivos na conização, com margens comprometidas e na peça da histerectomia não foi evidenciada doença invasiva residual. Uma destas pacientes apresentava invasão angiolinfática.

Foram incorporados sistematicamente, ao longo dos últimos anos, exames de imagem pré-operatórios, principalmente a ressonância magnética. Pacientes com tumores maiores que 4 cm e/ou com suspeita de invasão de paramétrio e vagina passaram a ser encaminhadas para radioterapia e quimioterapia. Pacientes com linfonodos comprometidos no exame de imagem e no exame de congelação intraoperatório também não realizaram histerectomia radical e foram encaminhadas para rádio e quimioterapia. O exame de congelação não foi realizado de rotina, apenas a critério do cirurgião dependendo dos achados intraoperatórios.

Apenas 13 pacientes (7,2%) da presente casuística é composta por tumores maiores que 4 cm. Obteve-se 15,9% de comprometimento

linfonodal. Widschwendter *et al.*¹²¹ apresentaram 33% de comprometimento linfonodal em uma série de 261 pacientes. Nessa casuística havia apenas 3% de tumores IA1 FIGO 2009 e 42,5% de tumores maiores que 4 cm. No estudo LACC que incluiu 631 pacientes apenas com tumores IA1, IA2 e IB1 FIGO 2009 a proporção de comprometimento linfonodal foi de 13%⁶⁴. Em uma série exclusivamente composta por 67 pacientes com tumores IB2 FIGO 2009 (maiores que 4 cm) foi reportado um índice de comprometimento linfonodal de 37%¹²².

A média do número de linfonodos dissecados por caso foi de 17,8. Apesar de não haver um número considerado ideal de linfonodos dissecados, esse valor está de acordo com os padrões de qualidade correntes¹²³.

O câncer de colo uterino acomete pacientes mais jovens quando comparado aos outros tumores ginecológicos. A média da idade das pacientes foi de 50,1 anos, 26 (14,1%) tinham 35 anos ou menos. A incidência desta neoplasia em pacientes jovens vem aumentando principalmente quando diagnosticada nos estágios mais iniciais¹²⁴.

O índice de massa corporal médio das pacientes foi 27, com 25% de pacientes acima de 30 (obesidade). Este dado está de acordo com o perfil demográfico brasileiro¹²⁵. Não existe relação conhecida entre o IMC e a incidência de câncer de colo uterino¹²⁶. Pacientes com doença avançada podem apresentar deterioração do seu estado nutricional cursando com baixo IMC. Esse efeito não foi observado em nossa casuística constituída principalmente por paciente com doença em estágio inicial.

Baixa escolaridade é relatada pela literatura médica como um fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Em função da baixa escolaridade essas mulheres acabam por não conhecer ou entender a importância de realizar exames de rastreamento¹²⁷. Quarenta e três por cento das pacientes do estudo não haviam completado o primeiro grau.

Na presente casuística o tipo histológico mais frequente foi o carcinoma escamoso com 68% dos casos seguido pelo adenocarcinoma 28% e carcinoma adenoescamoso 3%. Esta distribuição, também está de acordo com a literatura, Derks *et al.*⁸ descreveram em uma série de 2124 pacientes que realizaram histerectomia radical na Holanda, durante um período de 30 anos. Os autores observaram 71% de carcinoma escamoso, 24% de adenocarcinoma e 5% de carcinoma adenoescamoso. Nessa mesma série havia 43% de tumores menores que 2 cm, 40% de tumores entre 2 cm e 4 cm e 18% de tumores maiores que 4 cm. Na série do presente estudo foi observado 42%, 43% e 14%, respectivamente. Derks *et al.*⁸ ainda relatam 41% de invasão angiolinfática e 20% de comprometimento linfonodal. No presente estudo foram encontrados 38% e 15,9%, respectivamente. Em relação à profundidade de infiltração do colo, os autores do referido estudo tiveram 30% ≤ 5mm, 29% 6 mm a 10 mm e 41% > 10 mm. Na presente casuística esses valores foram respectivamente: 30%, 32% e 28%. Derks *et al.*⁸ tiveram 12% de comprometimento parametrial e 6% de margens comprometidas, enquanto que na presente casuística obteve-se 6,5% e 3,7%.

A idade, não parece ser um fator de pior prognóstico em pacientes com câncer de colo uterino. Em um estudo populacional, Brewster *et al.*¹²⁸, avaliaram 2000 pacientes tratadas nos Estados Unidos em todos os estadiamentos. Não encontraram diferença de sobrevida entre as pacientes de 18 a 34 anos comparadas com as de 40 a 60 anos, levando em conta o estadiamento, tipo e grau histológico. Porém o grupo de pacientes mais jovens apresentavam tumores diagnosticados em estágios mais iniciais. Outro estudo populacional com 10022 casos apresentou resultados semelhantes¹²⁹. Para pacientes com tumores avançados, submetidas à rádio e quimioterapia como tratamento primário, a idade também não influencia no prognóstico¹³⁰. Quando se leva em consideração apenas tumores operados, em uma série de 261 pacientes a idade não influenciou no comprometimento linfonodal¹⁴. Porém outros estudos apresentam resultados discordantes. Em uma série de 131 pacientes com tumores IB submetidas a tratamento cirúrgico Dattoli *et al.*¹³¹ encontraram maior incidência de comprometimento linfonodal, invasão angiolinfática e margens comprometidas em pacientes com idade ≤ 40 anos. Isso pode ocorrer por um viés de seleção. Cirurgiões podem indicar, com maior frequência, tratamento cirúrgico para pacientes mais jovens, com intuito de preservar a função ovariana. Outro estudo com 449 pacientes distribuídas por todos os estadiamentos e com 46 pacientes abaixo dos 35 anos, também aponta a idade inferior aos 35 anos como fator de pior prognóstico¹³². No presente estudo a idade menor que 35 se relacionou com o comprometimento linfonodal (30% vs 13% p=0,037).

A incidência de adenocarcinoma é maior em pacientes mais jovens e vem aumentando tanto em números relativos (proporcionalmente ao,

carcinoma escamoso) quanto em números absolutos, mesmo em países onde o rastreamento é efetivo^{133,134}. Na casuística do presente estudo a incidência de adenocarcinoma em pacientes mais jovens que 50 anos foi significativamente maior (38% vs 20% p=0,009) Porém essa diferença não se confirmou para pacientes mais jovens que 35 anos (32% vs 28% p=0,83) demonstrando que a relação da idade menor que 35 anos com o comprometimento linfonodal não se deve ao tipo histológico.

Também há discordância na literatura sobre o pior prognóstico dos adenocarcinomas em comparação com carcinomas escamosos¹³⁵.

Para pacientes com tumores avançados, o adenocarcinoma e o carcinoma adenoescamoso, apresentam pior resposta ao tratamento levando a pior sobrevida livre de doença e pior sobrevida global quando tratados exclusivamente com radioterapia. Esse comportamento se torna diferente com a adição de quimioterapia ao tratamento¹³⁶. Este efeito positivo da quimioterapia foi verificado por Rose *et al.*¹³⁶, que analisaram em conjunto, os resultados de cinco estudos prospectivos do *Gynecologic Oncology Group* (GOG) sobre quimiossensibilização e não encontraram diferença na sobrevida de pacientes com adenocarcinoma e carcinoma escamoso. Para pacientes submetidas a cirurgia radical com critérios anatomopatológicos de alto risco, que receberam radioterapia e/ou quimioterapia adjuvante, os tipos histológicos adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso configuram fatores de pior prognóstico, se relacionando com pior sobrevida livre e global, especialmente para pacientes com linfonodos comprometidos¹³⁷.

Landoni *et al.*¹² publicaram um estudo randomizado prospectivo comparando pacientes com tumor IB e IIA FIGO2009 tratadas com radioterapia isolada e cirurgia. Esses autores encontraram que, no subgrupo dos adenocarcinomas, a resposta à cirurgia foi superior à radioterapia (sobrevida livre de doença de 66% vs 47% p=0,02). Uma ressalva importante deve ser feita, este estudo foi conduzido antes da adição de quimioterapia sensibilizante ao tratamento de forma rotineira. Talvez os resultados atuais com a adição de quimioterapia não sejam tão diferentes assim.

Com intuito de melhorar os resultados do tratamento para os adenocarcinomas maiores que 4 cm, alguns autores propõe a realização de histerectomia adjuvante ao tratamento com rádio e quimioterapia para os estádios I e II¹³⁸. Porém esse tema permanece controverso, pois oferece elevada morbidade e vieses de seleção, podem influenciar resultados de estudos retrospectivos. Até o momento não conhecemos estudos prospectivos que avaliem esse tema.

Para os tumores tratados cirurgicamente em estádios mais iniciais o tipo histológico parece não afetar tanto o prognóstico como em estádios avançados. Apesar disso Irie *et al* reportaram maior incidência de linfonodos comprometidos para os adenocarcinomas em uma série com 255 tumores FIGO 2009 IB a IIB que continha 57 adenocarcinomas. O tipo histológico foi um fator significativo de pior prognóstico para tumores estágio II mas não houve diferença para os tumores estágio IB¹³⁶. Takeda *et al.*¹³⁹ em uma série de 187 pacientes com tumores IB a IIB encontraram que o tipo histológico adenocarcinoma, foi um fator de pior prognóstico, porém para pacientes com

doença restrita ao colo do útero, o tipo histológico deixou de ser relevante para o prognóstico. Para os tumores confinados ao colo a invasão angiolinfática foi o fator mais relevante relacionado ao prognóstico. Widschwendter *et al.*¹⁴ não encontraram diferença para o tipo histológico em relação ao comprometimento linfonodal em uma série de 261 pacientes com tumores IA a IIB FIGO 2009¹⁴. Nos resultados do presente estudo o subtipo adenoescamoso, presente em apenas seis casos, está fortemente relacionado com o comprometimento linfonodal, das seis pacientes, 5 (83,3%) apresentaram linfonodos comprometidos, sendo que duas tinham mais de um linfonodo comprometido. Em relação ao adenocarcinoma e o carcinoma escamoso não houve diferença significativa 7,7% vs 15,7% $p=0,151$.

O grau histológico também se relacionou com o comprometimento linfonodal. Para tumores G1 observou-se 3,3%, G2, 13,7% e G3, 28,6% $p=0,08$. Agrupando G1 e G2 obteve-se 11,4% de comprometimento linfonodal. Ao comparar com G3 28,6% a diferença se torna mais significativa com $p=0,05$.

Horn *et al.*¹⁴⁰ em uma série de 233 pacientes com carcinoma escamoso de colo uterino FIGO2009 1B tratadas com cirurgia reportou comportamento semelhante em relação ao comprometimento linfonodal. G1 12,4%, G2 17,6%, G1 e G2 agrupados 14,5% e G3 31,7%. As sobrevidas livre e global também apresentaram comportamento semelhante no G1 e G2 e significativamente pior no G3. Os autores propuseram que a classificação do grau nos carcinomas escamoso de colo fosse binária, G1 e G2 somados sendo consideradas de baixo grau e G3 de alto grau.

O tamanho tumoral se relaciona com o comprometimento linfonodal e com o prognóstico sendo um dos fatores mais importantes no estadiamento⁵. A média do tamanho tumoral foi 22 mm, e se relacionou com o comprometimento linfonodal como variável quantitativa $p=0,001$. Ao dividirmos a amostra em quatro grupos tivemos os seguintes resultados: menor que 5 mm 0% de comprometimento linfonodal, 5 mm a 19 mm 8,2%, 20 mm a 39mm 19,1% e > 4 cm 12 % $p=0,006$.

O comprometimento linfonodal para tumores maiores que 4 cm foi relativamente baixo por um viés de seleção. No ICESP, de acordo com os padrões atuais de tratamento, as pacientes com tumores maiores que 4 cm são habitualmente encaminhadas para rádio e quimioterapia, o mesmo acontece com as que apresentam linfonodos suspeitos em exames de imagem ou quando o exame de congelação intraoperatório revela comprometimento. Dessa forma muitas pacientes com tumores maiores que 4 cm não foram submetidas a tratamento cirúrgico. Em uma série composta apenas por tumores FIGO 2009 IB2 foi reportado 37% de comprometimento linfonodal¹²².

A profundidade de infiltração tumoral também constitui fator prognóstico importante. Foi amplamente estudada e relacionada com recorrência tumoral^{8,11,139}. Durante a progressão tumoral as células neoplásicas formam uma massa tumoral coesa que cresce em tamanho lateralmente e infiltra o estroma cervical em profundidade. Uma vez completamente infiltrado o tumor passa a invadir o paramétrio. Portanto, a profundidade de infiltração estromal só é relevante para tumores em

estadiamento inicial IA, IB e IIA. A ressonância magnética é capaz de estimar a profundidade de invasão cervical com boa acurácia. Em uma metanálise que avaliou 11 estudos contemplando 672 pacientes, a especificidade foi de 91% e a sensibilidade de 87%, sendo que o maior fator gerador de erro foi o edema e inflamação causado por conização prévia¹⁴¹. Infelizmente a ressonância magnética não está amplamente disponível nos países com maior incidência de câncer cervical. Em nosso meio não é habitual que o laudo do exame contemple essa informação.

Pode-se também obter essa medida por meio do exame anatomopatológico em peças de conização, traquelectomia ou histerectomia. Em 2018 a FIGO mudou as recomendações para o estadiamento e passou a valorizar apenas a profundidade de infiltração e não mais o tamanho tumoral para o estágio IA¹¹. Para os tumores IB, é necessário relacionar a profundidade de invasão em milímetros com a espessura de parede livre e a espessura total do colo uterino¹⁴². A espessura total do colo uterino pode variar de paciente para paciente devido a fatores constitucionais, ou hormonais relacionados com a menopausa. Na casuística do presente estudo a espessura do colo variou de 5,5 mm a 30 mm com média de 15,6mm e mediana de 16 mm.

Tanto a profundidade de invasão em milímetros quanto a parede livre de neoplasia em milímetros se relacionaram com o comprometimento linfonodal $p < 0,001$ e $p < 0,001$. O acometimento da espessura do colo dividido em três categorias também se relacionou com o comprometimento linfonodal, $\leq 1/3$ 1,9%, $> 1/3 \leq 2/3$ 14,5% e $> 2/3$ 30,2% $p < 0,001$. Nanthamongkolkul e

Hanprasertpong⁶⁹ publicaram um série com 496 pacientes submetidas a histerectomia radical e linfadenectomia pélvica onde o acometimento profundo da parede cervical e o envolvimento parametrial se relacionaram com o comprometimento linfonodal na análise multivariada. Porém esses autores reportaram apenas 4,6% de comprometimento linfonodal.

A invasão angiolinfática é definida como a presença de células neoplásicas dentro de vasos sanguíneos ou linfáticos. A distinção entre invasão de vasos sanguíneos ou linfáticos não é realizada de rotina e aparentemente não apresenta repercussão clínica¹⁴². Acredita-se que este seja um dos mecanismos, pelo qual, as células neoplásicas atinjam a corrente linfática e os linfonodos regionais. Uma vez nos linfonodos essas células são capazes de se implantar e formar uma metástase³³. Takeda *et al.*¹³⁹ em uma série de 187 pacientes com tumores IB a IIB, já citada anteriormente, encontraram que, para os tumores confinados ao colo, a invasão angiolinfática foi o fator mais relevante relacionado ao prognóstico. Em outra série retrospectiva de 347 pacientes com tumores FIGO IB a IIA FIGO 2009 Yan *et al.*¹⁴³ encontraram que a Invasão angiolinfática se relacionou com o comprometimento linfonodal $p < 0,001$ e com pior sobrevida livre de doença $p = 0,030$ e global $p = 0,041$ na análise multivariada. Em outro estudo também já citado anteriormente, Nanthamongkolkul e Hanprasertpong⁶⁹ encontraram que a invasão angiolinfática foi um fator independente na análise multivariada para o comprometimento linfonodal ($p = 0,01$), em uma série de 496 pacientes submetidas à histerectomia radical. Na série de Widschwendter *et al.*¹⁴, com 261 pacientes a invasão

angiolímfática também foi um fator independente ($p < 0,001$) para o comprometimento linfonodal na análise multivariada. Na presente casuística a invasão angiolímfática se relacionou com o comprometimento linfonodal na análise univariada $p < 0,001$.

Na análise multivariada ajustada pelo tipo histológico apenas a infiltração estromal profunda ($p = 0,021$) e a invasão angiolímfática ($p = 0,002$) persistiram como fatores relacionados ao comprometimento linfonodal. Pallavi *et al.*¹⁴⁴ apresentaram o mesmo resultado em uma série de 360 pacientes.

Na presente casuística a invasão angiolímfática mostrou-se, em concordância com a literatura, ser o fator mais importante relacionado ao comprometimento linfonodal. A infiltração maior que 2/3 do estroma cervical é o segundo fator mais importante. Dessa forma segundo a regressão logística no cenário com os dois fatores presentes a chance de comprometimento linfonodal é 61% para os carcinomas escamosos e 47% para os adenocarcinomas (excluindo os carcinomas adenoescamosos).

O estadiamento FIGO 2009 não se relacionou com o comprometimento linfonodal. Este estadiamento era baseado em achados do exame físico, o que tornava impossível a detecção de linfonodos comprometidos. Com a mudança nas regras de estadiamento em 2018, as pacientes com linfonodos suspeitos de comprometimento pelos exames de imagem e aquelas cujo anatomopatológico revelou comprometimento linfonodal, passaram a ser classificadas como IIIC. Isso trouxe maior acurácia, e maior relação com o prognóstico para essas pacientes¹⁴⁵. O

estadiamento FIGO 2009 se baseava apenas no tamanho tumoral, para as pacientes com tumores restritos ao colo. Nesse estudo pode-se observar que os principais fatores relacionados ao comprometimento linfonodal são a infiltração estromal profunda e a invasão angiolinfática. Fatores esses, que não eram levados em conta pelo estadiamento. Das 29 pacientes classificadas como IIIC no estadiamento FIGO 2018, 26 eram classificadas como IB1, uma como 1B2 e uma como IIA em 2009.

Sabe-se que os tratamentos somados (cirurgia + radioterapia + quimioterapia) levam a maior morbidade sem necessariamente melhorar resultados oncológicos¹². Segundo o protocolo da Sociedade Europeia de Câncer Ginecológico em conjunto com a Sociedade Europeia de Radioterapia e Sociedade Europeia de Patologia (ESGO-ESTRO-ESP *guidelines*) a histerectomia radical não deve ser indicada se houver indicação conhecida prévia de radioterapia pós-operatória¹³. Na presente casuística 67 pacientes (36,2%) receberam radioterapia adjuvante e 42 (22,7%) receberam também quimioterapia. No estudo retrospectivo de Widschwendter *et al.*¹⁴ com 261 pacientes submetidas à histerectomia radical e linfadenectomia, compreendendo tumores IA a IIB, 153 (58%) realizaram tratamento adjuvante.

Os resultados encontrados corroboram a teoria, de que, pacientes com invasão estromal profunda e invasão angiolinfática presente, devem ser tratadas com radioterapia e quimioterapia, uma vez que também apresentam alta probabilidade de comprometimento linfonodal. As pacientes com invasão angiolinfática e infiltração estromal profunda (maior que 2/3) sem

levar em conta o tipo histológico apresentaram uma taxa de 45,7% de comprometimento linfonodal. Trinta e cinco pacientes (20,5%) da amostra preenchem esse critério. Dentre as 60 pacientes com os critérios de Sedlis presentes (35,3%), a taxa de comprometimento linfonodal foi de 35%.

Com a mudança das regras de estadiamento da FIGO, ao permitir que exames de imagem sejam utilizados, espera-se que a proporção de pacientes submetidas à tratamentos somados (cirurgia + radioterapia) diminua. A ressonância magnética possui alta acurácia para definir o tamanho tumoral, a invasão parametrial e a profundidade de infiltração tumoral. Porém, os exames não invasivos de imagem disponíveis até o momento, não apresentam desempenho satisfatório para o diagnóstico de metástases linfonodais e invasão angiolinfática¹⁵.

A forte relação encontrada entre a invasão angiolinfática e comprometimento linfonodal reforça a importância do conhecimento desta variável para um melhor manejo das pacientes com câncer de colo uterino. Atualmente a única maneira de identificá-la é através de procedimentos ablativos, que ofereçam peças cirúrgicas relativamente grandes, que incluam o *front* de invasão tumoral como conização, traquelectomia ou histerectomia. Espécimes pequenos provenientes de biópsias de colo uterino raramente oferecem essa informação.

Uma alternativa para reduzir a probabilidade de tratamentos somados, e diagnosticar a presença de invasão angiolinfática, seria realizar sistematicamente, além dos exames de imagem, conização antes da histerectomia radical. As pacientes com critérios de Sedlis (simplificadamente:

invasão angiolinfática, invasão estromal profunda e tamanho maior que 4 cm ou 5 cm) presentes seriam encaminhadas para rádio e quimioterapia¹⁶⁻¹⁸.

Entretanto, essa estratégia acarretaria um procedimento cirúrgico adicional, com morbidade e atraso no tratamento definitivo.

A conização é amplamente realizada em NIC III e tumores superficialmente invasivos. Nesse cenário apresenta morbidade baixa pós-operatória¹⁷ não afetando significativamente o desfecho da histerectomia radical posterior, quando realizada¹⁹. Porém, os desfechos de sua realização em tumores maiores, ainda não foram estudados. Espera-se maiores índices de sangramento, intra e pós-operatórios, e de infecção. Além disso a incisão cirúrgica através do tecido tumoral, poderá aumentar o risco de disseminação. A probabilidade de que a conização seja realizada sem violação tumoral é baixa. o comprometimento do corpo uterino, por exemplo, é frequente, reportada por Zheng *et al.*²⁰ em 61%, para pacientes submetidas a histerectomia radical. Em nossa casuística este comprometimento estava presente em 21% dos casos.

Com intuito de diminuir a morbidade do tratamento e melhorar resultados globais, procurou-se identificar possíveis marcadores moleculares no tumor primário, que possibilitem identificar pacientes com comprometimento linfonodal de maneira pouco invasiva.

Foi realizado estudo imunoistoquímico para as proteínas: L1CAM, vimentina, e-caderina, catenina beta, Ki67, p53 e p16.

Obteve-se 118 pacientes (97,5%) com p16 positivo, e apenas três pacientes negativas, uma para cada tipo histológico. Em relação ao p53

foram encontradas 119 (98,3%) pacientes com p53 selvagem e apenas duas pacientes com a forma aberrante, ambas do tipo adenocarcinoma. Esses achados demonstram indiretamente que a maioria dos tumores está relacionada ao HPV. A média da expressão de Ki67 foi 46,13% com desvio padrão de 23,45 e mediana de 40%. Estes resultados estão de acordo com a literatura, que mostra um aumento da expressão de P 16 e Ki67 de acordo com progressão das lesões pré-neoplásicas, sendo a expressão dessas proteínas ausente em tecidos normais e presente em quase todos os tumores invasivos^{146,147}.

O p53 apresentou comportamento semelhante ao relatado na literatura para o critério de interpretação utilizado¹⁴⁶. Apresentou a forma aberrante em dois casos de adenocarcinoma do tipo gástrico¹⁴⁷. Sua relação com o prognóstico e outras variáveis relacionadas ao tumor é controversa e depende do critério de interpretação utilizado^{116,148}.

A expressão de L1CAM foi maior ou igual a 10% em 33 pacientes 27,3% da amostra. Essa expressão foi diferente entre os carcinomas escamosos (16,3%) e adenocarcinomas (48,6%) $p < 0,001$. Schrevel *et al.*³⁵ reportaram 15% para carcinomas escamosos e 37% para adenocarcinomas também com $p < 0,001$. Assim como em nossa casuística, estes autores não encontraram relação entre a expressão de L1CAM $\geq 10\%$ e: estadiamento FIGO 2009, infiltração estromal, invasão angilinfática, comprometimento parametrial e comprometimento linfonodal. Eles também encontraram relação positiva com a expressão de vimentina, sugerindo relação de L1CAM com TEM. Na presente casuística 55 pacientes eram L1CAM $\leq 10\%$

e vimentina negativo enquanto 28 eram L1CAM \geq 10% e vimentina positivo ($p < 0,001$). Ao separarmos o grupo total de pacientes por tipo histológico, notamos que a relação com a vimentina se manteve para os carcinomas escamosos $p = 0,003$ e adenoescamosos $p = 0,014$ mas não para os adenocarcinomas $p = 0,094$. Pode-se observar nos dados que houve relação do tamanho tumoral, na coorte total, com a expressão de L1CAM sendo que o tumor foi maior no grupo de pacientes L1CAM \geq 10% $p = 0,047$. Essa diferença foi limítrofe para os carcinomas escamosos $p = 0,055$ e significativa para os adenocarcinomas $p = 0,042$. Nos carcinomas escamosos houve diferença na expressão de Ki67, sendo que esta, foi maior nos tumores L1CAM \geq 10% $p = 0,003$. Associando a presença de L1CAM a uma maior proliferação celular nesse tipo histológico. Para os adenocarcinomas houve maior presença de invasão angiolímfática resumida e detalhada nos tumores L1CAM \geq 10% $p = 0,007$ e $0,009$, respectivamente.

Schrevel et al.³⁵ encontraram também relação de L1CAM \geq 10% com a infecção pelo HPV 18 (22 pacientes 38%) em comparação com o HPV 16 (20 pacientes 11%) $p < 0,001$ e relação com a menor sobrevida livre de doença e recidiva locorregional $p = 0,006$ e $p = 0,003$. O grupo de pacientes com a associação de L1CAM \geq 10% e vimentina positivo apresentou o pior prognóstico.

A expressão de vimentina, assim como a de L1CAM associaram-se ao tipo histológico, sendo mais frequente nos adenocarcinomas e adenoescamos, tanto na forma resumida quanto detalhada $p = 0,010$ e $p = 0,020$. Do total de 121 pacientes, 83 (68,6%) eram vimentina negativa, e 38 (31,4%) eram positivas (vimentina positiva resumida), sendo que 24

(19,8%) eram positivo focal, com menos de 50% das células tumorais coradas pelo marcador e 14 (11,6%) eram positivas difusa (vimentina detalhada). No grupo total de pacientes houve associação quase significativa da vimentina com o tamanho tumoral como variável quantitativa $p=0,060$ (média de tamanho dos tumores vimentina negativos = 23,5 mm e 29,8 mm para os vimentina positivos). Houve associação ao classificar o tamanho de forma qualitativa em: maior ou igual 40 mm e menor que 40 mm. A expressão de vimentina resumida e detalhada foi mais frequente nos tumores maiores que 40 mm. $p=0,014$ e $p=0,034$. Essa associação manteve-se para os carcinomas escamosos $p=0,007$ (resumida), $p=0,034$ (detalhada) e não foi observada nos adenocarcinomas $p=0,662$ (resumida) e $p=0,222$ (detalhada). Para os carcinomas escamosos a relação da vimentina detalhada com o tamanho tumoral também ocorreu como variável quantitativa $p=0,010$ (média de tamanho dos tumores vimentina negativos = 22,9 mm, 23,0 mm para os vimentina positivos focais e 48,7 para os vimentina positivo difusos). Surgiu relação com a profundidade de infiltração estromal também como variável quantitativa $p=0,039$ (média da profundidade de invasão nos tumores vimentina negativos = 10,5 mm, 7,35 mm para os vimentina positivos focais e 13,5 mm para os vimentina positivo difusos). Surpreendentemente os tumores com vimentina positivo focal, apresentaram menor infiltração estromal que os vimentina negativos, enquanto os vimentina positivo difuso apresentaram infiltração maior. Este achado sugere que o crescimento horizontal para os tumores escamosos, demande menor quantidade de vimentina do que para a infiltração estromal (crescimento em profundidade).

Para os adenocarcinomas houve uma relação inversa com o Ki67. Este foi maior nos tumores vimentina negativos, tanto na análise resumida $p=0,005$ (58% *versus* 35%), quanto detalhada $p=0,019$ (58% *versus* 36% e 35%).

Yu *et al.*¹¹⁵ verificaram que a expressão imunoistoquímica de vimentina quantitativa se correlacionou positivamente com a expressão de Ki67, com coeficiente de correlação de Pearson $r=0,984$. A casuística compreendia 57 casos de carcinoma escamoso do colo uterino estágio I e II. Houve relação positiva destes marcadores com critérios de mau prognóstico: grau do tumor, comprometimento linfonodal e invasão local. Para esses autores a proporção de tumores vimentina positivo foi muito superior à nossa, 43 casos (75,4%). Para o subtipo escamoso, na presente casuística, a expressão de Ki67 foi em média foi maior nos tumores vimentina positivo, (43% *versus* 51%) porém essa diferença não foi significativa $p=0,387$. Também não houve diferença entre as médias na classificação detalhada (51% positivo focal *versus* 50% positivo difuso) $p=0,681$.

Lin *et al.*¹¹⁶ estudaram 130 pacientes (95 escamosos e 29 adenocarcinomas) submetidas a tratamento cirúrgico. Foi realizada imunoistoquímica para vimentina, p53, podoplanina e Ki67. A expressão de vimentina foi um fator isolado de pior prognóstico na análise multivariada se relacionando com pior sobrevida livre de doença. A presença de vimentina também se associou com comprometimento linfonodal $p=0,007$, invasão angiolímfática $p=0,024$ e idade mais jovem $p=0,007$. Os autores, apesar da casuística predominantemente composta por carcinomas escamosos,

obtiveram menor expressão de Ki67 no grupo de pacientes vimentina positivo (49,7% versus 62,4%) $p=0,037$.

O Ki67 é uma proteína nuclear associada à proliferação celular. Ela é expressa na periferia dos cromossomos durante a mitose, e está ausente em células que não estão se dividindo. Aparentemente o Ki67 disposto na periferia do cromossomo, impede que estes colapsem em uma única massa de cromatina após a desmontagem do envelope nuclear, permitindo assim a motilidade cromossômica independente e interações eficientes com o fuso mitótico. O Ki67 forma uma barreira semelhante aos surfactantes exercendo um papel biomecânico durante a compartimentação intracelular¹⁴⁹.

A relação negativa entre o Ki67 e a expressão de vimentina pode ser explicada por um possível *feedback* negativo, para a proliferação celular, no momento em que o esforço energético da célula neoplásica está voltado para o fenômeno de TEM, com produção de vimentina. Foi relatado que células tronco neoplásicas com expressão de *cluster differentiation 44* (CD 44) tendem a fazer *feedback* negativo, por estresse oxidativo, induzido pela ativação da via Wnt/Catenina beta. O CD 44 é uma glicoproteína expressa na superfície da membrana celular de alguns carcinomas, e a semelhança da vimentina, está envolvida em migração celular. Este fenômeno de redução de proliferação em células neoplásicas, ocorre também, em metástases que surgem muito tempo depois do tratamento da neoplasia primária^{116,150}. Nos presente estudo, observou-se média de Ki67 menor nos adenocarcinomas com perda de catenina beta em membrana (48% versus 38%) porém essa relação não foi significativa $p=0,621$. Houve apenas três pacientes com perda de catenina beta dentre os adenocarcinomas.

Cheng et al.¹⁰⁵, avaliaram a expressão imunohistoquímica de vimentina, e-caderina e catenina beta em 135 pacientes com carcinoma escamoso, estádios I e II. Obtiveram 46 (34%) pacientes vimentina negativa, 51 (38%) vimentina positivo focal e 38 (28%) vimentina positivo difuso, guardadas diferenças entre os métodos de quantificação. O total de 89 (66%) de pacientes vimentina positivas foi muito superior ao encontrado nos casos deste estudo. Na coorte do presente estudo, das 80 pacientes com carcinoma escamoso, 18 (22,5%) eram vimentina positivo sendo 12 (15%) positivo focal e 6 (7,5%) positivo difuso. Os autores acima citados encontraram diferença em relação à expressão de vimentina para as variáveis: grau histológico $p < 0,001$, comprometimento linfonodal $p = 0,020$ e presença de recidiva $p < 0,001$. Também relacionaram a expressão de vimentina com pior sobrevida global em análise multivariada. Não encontraram diferença para as variáveis idade e estadiamento FIGO 2009 I ou II. A casuística desses autores, diferentemente do presente estudo, era composta por 95 (70%) tumores estágio I e 40 (30%) estágio II. Eles tiveram 42 pacientes com linfonodos comprometidos (31%). Foram encontradas neste estudo apenas duas pacientes com carcinoma escamoso no estágio 2 (2,5%) e 78 (97,5%) no estágio I. A taxa de comprometimento linfonodal também foi significativamente menor (15%).

Para a casuística aqui apresentada, composta por tumores relativamente mais iniciais, de acordo com os padrões atuais de indicação para tratamento cirúrgico, não foi observada relação entre a expressão de vimentina e o comprometimento linfonodal ou com a presença de invasão angiolinfática.

A perda da e-caderina relacionou-se com a perda de catenina beta, $p < 0,001$ e com TILs tanto como variável quantitativa $p = 0,035$ (média de 38% para os tumores com e-caderina preservada, *versus* 58% para os tumores com e-caderina reduzida) quanto qualitativa dividida em menor que 10%, de 10 a 49% e maior ou igual a 50% $p = 0,027$.

Infiltração linfocitária intra tumoral é definida como a presença de células imunes mononucleares, ao redor do tecido tumoral, e podem ser quantificadas por meio da porcentagem da área ocupada nos cortes histológicos corados por hematoxilina eosina¹¹⁸. A presença de TILs reflete a resposta imune ao tumor e é composta por proporções variáveis de células T, B, NK e macrófagos. O aumento na contagem de TILs está associado a melhor prognóstico em diversos tumores entre eles: melanoma, carcinomas gastrointestinais, carcinoma de pulmão não pequenas células, mesotelioma, carcinoma epitelial de ovário, carcinoma de endométrio, carcinoma escamoso de cabeça e pescoço, carcinoma geniturinário e tumores primários do cérebro além do câncer de mama onde a literatura é mais abundante¹⁵¹.

O microambiente tumoral é composto principalmente por fibroblastos e células do sistema imune que interagem de maneira complexa com o tumor através de mediadores químicos. As células do sistema imune podem atuar de maneira diferente em relação ao tumor. A maioria das células presentes nos TILs apresentam um efeito antitumoral, porém algumas delas, podem atuar como imunossupressores. Os macrófagos, por exemplo podem apresentar um comportamento antitumoral sendo chamados de macrófago 1

(M1). Quando esses macrófagos passam a apresentar um comportamento pró-tumor são chamados de macrófago 2 (M2). As principais células com comportamento antitumoral são: linfócitos T CD8, célula *natural killer* (células NK), macrófagos M1, neutrófilo 2, célula dendrítica 1 (DC1), linfócito T CD4 timo dependentes auxiliares 1 (TH1). Enquanto que as principais células com efeito pró-tumoral são: macrófago M2, neutrófilo 2, célula dendrítica 2 (DC2), linfócito T CD4 timo dependentes auxiliares 2 (TH2), célula supressora derivada da linhagem mieloide (MDSC)¹⁵².

A associação entre perda da e-caderina e aumento da resposta imune, quantificada pelos TILs, pode ser explicada por uma maior agressividade no *front* de invasão. Apesar de a perda de e-caderina não ter se relacionado com o padrão de invasão histológico, houve relação entre o padrão de invasão e a porcentagem de TILs na presente casuística. É provável que as células tumorais mais “soltas” pela perda das ligações de e-caderina despertem maior reação imune. Em um estudo com 274 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço 35% delas com tumores relacionados ao HPV, Wolf *et al.*¹⁵³ encontraram correlação inversa entre vimentina e e-caderina ($R=-0,22$ $p<0,01$), e correlação positiva entre vimentina e TILs $p<0,01$. Demonstrando relação entre TEM e aumento de TILs. Para esses autores o padrão de infiltração se correlacionou inversamente com TILs $p<0,001$ sendo menor a proporção de TILs quanto mais infiltrativo o tumor. O padrão mais infiltrativo relacionou-se ao pior prognóstico $p=0,0025$ sobrevida global e $p=0,0157$ sobrevida livre de doença. A expressão de e-caderina e vimentina não se relacionaram com o prognóstico.

Ao analisar a presença de TILs nos cortes corados com HE não é possível avaliar se essas células do sistema imune estão agindo contra ou a favor do tumor. Como a maior parte dos TILs é composta por linfócitos T *cluster differentiation 3* (CD3), *cluster differentiation 4* (CD4) e *cluster differentiation 8* (CD8) positivos espera-se que essas células tenham um efeito antitumoral, como foi verificado em diversos tumores diferentes. Porém, mais recentemente, tem se buscado diferenciar o papel exato dos TILs. A proteína de morte celular programada 1 (PD1) e seu ligante (PDL1) transmite um sinal inibitório para a célula T. Essa função, fisiologicamente, permite que durante processos infecciosos, a resposta imune seja autolimitada, impedindo que citocinas inflamatórias sejam liberadas em excesso. Durante o processo neoplásico, essa função pode ser utilizada, pelas células neoplásicas para evadirem a ação do sistema imune. PD1 pode ser expresso em quase todas os componentes dos TILs, principalmente em linfócitos T auxiliares, T citotóxicos, T reguladores, células foliculares B e T e células apresentadoras de antígeno incluindo células dendríticas e monócitos. A detecção do PD1 ajuda a entender melhor que tipo de resposta imune está ocorrendo no microambiente tumoral. Especialmente porque drogas anti-PDL1 foram desenvolvidas e demonstraram efeitos bastante relevantes no tratamento de diversos tumores ¹⁵⁴.

Wang *et al.*¹⁵⁵ estudaram a expressão de e-caderina, Ki67 e PDL1 em 133 casos consecutivos de câncer de mama operados na China. A e-caderina correlacionou-se positivamente com TILs PD1 negativos $p < 0,005$.

A mediana de TILs PD1 negativos foi 27 para e-caderina negativa versus 57 para pacientes e-caderina positiva. Não houve significância para o número total de TILs e para os TILs PD1 positivos. Para essas variáveis houve correlação com o Ki67 com um índice de correlação de Spearman 0,22 e 0,29 $p=0,016$ e $p=0,001$ respectivamente. Em resumo a e-caderina preservada se associou ao PD1 negativo (com função antitumoral) e o Ki67 associou-se ao PD1 positivo (com função pró-tumoral).

Em relação ao tamanho tumoral, este foi maior no grupo de pacientes e-caderina reduzida (média de 24,45 mm *versus* 32,86 mm) com significância estatística limítrofe $p=0,056$.

Para a catenina beta houve relação com a expressão de e-caderina no grupo total de pacientes e nos carcinomas escamosos $p<0,001$ em ambos. Estas moléculas fazem parte do complexo de adesão celular e é natural que durante o processo de transição epitélio mesênquima ocorra perda simultânea dessas moléculas. Dependendo do estágio dentro do processo de TEM pode ocorrer perda de uma ou outra, ou ambas as proteínas. Das 15 pacientes com e-caderina reduzida 8 (53%) também se apresentaram com catenina beta reduzida. Nos adenocarcinomas foi observado que apenas três pacientes com perda da catenina beta e houve relação com a expressão de L1CAM nesse tipo histológico $p=0,040$ como variável quantitativa e $p=0,025$ utilizando como corte 30%. Para os adenocarcinomas não houve relação da expressão de e-caderina e catenina beta, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com perda da expressão dessas moléculas.

Assim como na e-caderina houve relação da perda da catenina beta com TILs. Porém essa relação foi significativa quando os Tils foram divididos em três categorias (menor que 10%, de 10% a 49% e maior ou igual a 50%) $p=0,006$ para o grupo total e $p=0,001$ para os carcinomas escamosos. A perda da catenina beta foi maior no grupo com TILs menor que 10% e no grupo com TILs maior que 50%. Sugerindo que há dois comportamentos diferentes da expressão da catenina beta em relação a resposta imune. Tanto uma resposta fraca com TILs < 10% quanto uma resposta forte Tils >50% se associaram a perda da catenina beta.

Ma *et al.*¹⁵⁶ estudaram a expressão de catenina beta e a presença de TILs em 96 casos de câncer de mama. Encontraram relação entre a hiperexpressão nuclear e citoplasmática de catenina beta e a proporção de TILs. A perda da catenina beta em membrana pode levar a um aumento da catenina beta citoplasmática e nuclear pela ativação da via Wnt/catenina beta. No presente estudo não foi observado esse efeito, não houve nenhum caso de expressão nuclear de catenina beta. A relação entre TILs e transição epitélio mesênquima em câncer de colo uterino foi pouco estudada até o momento. Os resultados desse estudo sugerem a presença dessa associação. Novos estudos são necessários para definir relação de causa e efeito e possíveis implicações prognósticas e terapêuticas.

A presença de metástase linfonodal é o principal fator prognostico nas pacientes com câncer de colo uterino inicial e está presente em 15% delas. O tratamento destas pacientes deve ser diferente daquelas com linfonodos negativos. Atualmente esse grupo de pacientes acaba recebendo tratamentos

somados (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) o que aumenta a morbidade e custo do tratamento sem necessariamente aumentar a eficácia. Pode-se identificar que a invasão angiolinfática e a infiltração estromal profunda são os fatores mais relevantes associados ao comprometimento linfonodal no câncer de colo uterino inicial. As moléculas de adesão (L1CAM, e-caderina e catenina beta) e a vimentina não se relacionaram com o comprometimento linfonodal. Estudos anteriores detectaram relação entre vimentina, perda da e-caderina, perda de catenina beta e o comprometimento linfonodal, porém sua casuística era constituída por tumores mais avançados que atualmente já são tratados com rádio e quimioterapia de maneira primária diminuindo assim a quantidade de sobreposição de tratamentos.

Nos resultados do presente estudo a presença de L1CAM e vimentina relacionaram-se com maior tamanho tumoral demonstrando que o fenômeno TEM está presente durante a progressão tumoral, nesse grupo de tumores iniciais. O L1CAM e a perda de catenina beta relacionaram-se com invasão angiolinfática nos adenocarcinomas, sugerindo um campo para novos estudos com a detecção dessas moléculas em biópsias de colo nesse subgrupo de pacientes, para ajudar na detecção de invasão angiolinfática.

Surpreendentemente encontrou-se menor expressão de Ki67 nos adenocarcinomas vimentina positivo e e-caderina reduzida, demonstrando que o fenômeno de TEM de alguma maneira se relaciona à menor proliferação celular nesse grupo de tumores. Também foi identificada maior infiltração linfocitária intratumoral para os tumores escamosos com perda de e-caderina e beta catenina demonstrando uma relação entre TEM e resposta

imune que merece maiores estudos principalmente pelo surgimento recente de tratamentos baseados em imunoterapia com alta eficácia.

No momento não se tem à disposição método não invasivo para a detecção de invasão angiolinfática. O conhecimento deste fator é fundamental para evitar a sobreposição de tratamentos. A realização de conização sistemática em pacientes com câncer de colo uterino inicial poderá identificar as pacientes com invasão angiolinfática presente e selecionar as com critérios de Sedlis presentes e alto risco de metástase linfonodal para tratamento primário com rádio e quimioterapia, poupando-as de uma cirurgia desnecessária. Sessenta pacientes (32,5%) da amostra do presente estudo apresentava critérios de Sedlis presentes e 67 (36,2%) receberam tratamento adjuvante. Além disso para as pacientes em que a conização retirar toda a doença e resultar em espécime com margens livres, a histerectomia radical poderá ser realizada por via minimamente invasiva com maior segurança, evitando disseminação de células neoplásicas no momento da cirurgia, por não haver tumor residual na peça cirúrgica. Porém novos estudos são necessários para confirmar a segurança e eficácia dessa estratégia.

7 CONCLUSÕES

Os fatores infiltração estromal profunda maior que 2/3 e invasão angiolinfática se mostraram os mais relevantes para o comprometimento linfonodal.

a) Os fatores: idade mais jovem, maior tamanho tumoral, maior profundidade de invasão, menor parede cervical livre de neoplasia, tipo histológico adenoescamoso, grau histológico, invasão angiolinfática, infiltração do paramétrio, invasão da vagina, e frente de infiltração neoplásica se associaram ao comprometimento linfonodal.

b) A expressão imunoistoquímica das moléculas de adesão L1CAM, e-caderina, catenina beta e de vimentina não se relacionou com o comprometimento linfonodal.

c) Com relação à associação entre as expressões imunoistoquímica das moléculas de adesão e vimentina com as variáveis clínico-patológicas e imunoistoquímicas encontrou-se:

- Relação da expressão imunoistoquímica de L1CAM com vimentina e de e-caderina com catenina beta.
- A expressão de L1CAM e vimentina foi mais frequente nos adenocarcinomas e carcinomas adenoescamosos em comparação com os carcinomas escamosos.

- A expressão de L1CAM relacionou-se com a invasão angiolímfática nos adenocarcinomas.
- A perda da expressão de catenina beta em membrana relacionou-se com invasão angiolímfática multifocal/extracervical nos adenocarcinomas.
- A expressão de L1CAM relacionou-se com o tamanho tumoral para os adenocarcinomas sendo mais frequente nos tumores maiores.
- A expressão de L1CAM relacionou-se com maior Ki67 nos carcinomas escamosos.
- A expressão de vimentina relacionou-se com o tamanho tumoral para os carcinomas escamosos sendo mais frequente nos tumores maiores.
- A expressão de vimentina relacionou-se com menor porcentagem de Ki67 nos adenocarcinomas.
- A perda da expressão de e-caderina relacionou-se com maior TILs para os carcinomas escamosos.
- A perda de e-caderina relacionou-se com menor porcentagem de Ki67 nos adenocarcinomas.
- A perda da catenina beta relacionou-se com TILs para os carcinomas escamosos sendo mais frequente em tumores com menos de 10% de TILs ou com mais de 50%.
- A perda da catenina beta relacionou-se com a expressão de L1CAM nos adenocarcinomas.

d) No subgrupo de pacientes com tumor restrito ao colo (estádio IB, FIGO 2018) as expressões de L1CAM e vimentina foram mais frequentes nos adenocarcinomas, enquanto a perda de e-caderina foi mais frequente entre os carcinomas escamosos. Neste subgrupo L1CAM se associou a tumores maiores, expressão de vimentina e menor sobrevida livre de doença. Não houve associação entre L1CAM ou vimentina, com a perda da e-caderina. Intensa infiltração linfocitária do estroma foi mais frequente nos carcinomas de tipo escamoso, nas neoplasias de alto grau histológico, tumores com padrão destrutivo na frente de infiltração e nos casos com perda da expressão de e-caderina (Apêndice A).

8 ANEXOS

Anexo A - Estadiamento do câncer do colo do útero

FIGO 2009⁴

Estádio I	Câncer estritamente confinado ao colo do útero, a extensão para o corpo uterino não deve ser considerada.
Estádio IA	Carcinoma invasor identificado apenas microscopicamente. Todas as lesões macroscópicas, mesmo com invasão superficial são cânceres estágio IB. *Nota: a profundidade da invasão deve ser mensurada desde a base do epitélio, da alta superfície ou da glândula, do qual se origina. A invasão vascular ou linfática não altera o estágio.
IA1	Invasão mensurada no estroma ≤ 3 mm em profundidade e ≤ 7 mm em diâmetro.
IA2	Invasão mensurada do estroma > 3 mm, mas ≤ 5 mm em profundidade e ≤ 7 mm em diâmetro.
Estádio IB	Lesão clínica confinada ao colo ou lesão pré-clínica maior que estágio IA.
IB1	Lesão clinicamente visível, ≤ 4 cm em seu maior diâmetro.
IB2	Lesão clinicamente visível, > 4 cm em seu maior diâmetro.
Estádio II	O carcinoma se estende além do útero, mas não se estende até a parede óssea. O carcinoma envolve a vagina, mas não seu terço inferior.
Estádio IIA	Sem invasão parametrial.
IIA1	Lesão clinicamente visível, ≤ 4 cm em seu maior diâmetro.
IIA2	Lesão clinicamente visível, > 4 cm em seu maior diâmetro.
Estádio II B	Invasão do paramétrio, mas não até a parede óssea.
Estádio III	Carcinoma que se estende até a parede óssea e/ou envolve o terço inferior de vagina. Todos os casos de hidronefrose ou rim excluído devem ser incluídos no estágio IIIB, menos aqueles cuja alteração urinária já tem outra causa conhecida.
IIIA	Não se estende a parede óssea, mas envolve o terço inferior da vagina.
IIIB	Extensão até parede óssea ou hidronefrose ou rim não funcionante.
Estádio IV	Carcinoma se estende além da pelve verdadeira ou envolve a mucosa do reto ou da bexiga.
IVA	Invasão de órgãos pélvicos adjacentes.
IVB	Metástases a distâncias.

FIGO 2018⁵

Estádio I	Câncer estritamente confinado ao colo do útero, a extensão para o corpo uterino não deve ser considerada. Carcinoma invasor identificado apenas microscopicamente com profundidade de invasão < de 5 mm.
Estádio IA	*Nota: a profundidade da invasão deve ser mensurada desde a base do epitélio, da alta superfície ou da glândula, do qual se origina. A invasão vascular ou linfática não altera o estágio.
IA1*	Invasão mensurada no estroma ≤ 3mm em profundidade independente da extensão*
IA2*	Invasão mensurada do estroma > 3mm, mas ≤ 5mm em profundidade independente da extensão* .
Estádio IB	Lesão confinada ao colo ou lesão maior que estágio IA. Exames de imagem e o resultado anatomopatológico podem ser usados* .
IB1*	Carcinoma invasivo, ≥5mm de profundidade <2cm em seu maior diâmetro*.
IB2*	Carcinoma invasivo, ≥ 2cm < 4cm em seu maior diâmetro*.
IB3*	Carcinoma invasivo, ≥ 4cm*.
Estádio II	O carcinoma se estende além do útero, mas não se estende até a parede óssea. O carcinoma envolve a vagina, mas não seu terço inferior. Exames de imagem e o resultado anatomopatológico podem ser usados*
Estádio IIA	Sem invasão parametrial.
IIA1	Carcinoma invasivo, < 4cm em seu maior diâmetro.
IIA2	Carcinoma invasivo, ≥ 4cm em seu maior diâmetro.
Estádio II B	Invasão do paramétrio, mas não até a parede óssea.
Estádio III	Carcinoma que se estende até a parede óssea e/ou envolve o terço inferior de vagina e/ou causa hidronefrose ou rim excluído e/ou envolve linfonodos pélvicos e/ou paraaórticos* . Exames de imagem e o resultado anatomopatológico podem ser usados*
IIIA	Não se estende a parede óssea, mas envolve o terço inferior da vagina.
IIIB	Extensão até parede óssea ou hidronefrose ou rim não funcionante.
IIIC1*	Comprometimento de linfonodos pélvicos*
IIIC2*	Comprometimento de linfonodos paraaórticos*
Estádio IV	Carcinoma se estende além da pelve verdadeira ou envolve a mucosa do reto ou da bexiga.
IVA	Invasão de órgãos pélvicos adjacentes.
IVB	Metástases a distâncias.

*Diferenças em relação ao estadiamento FIGO 2009

Anexo B - Aprovação do CEP

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Genotipagem do Papilomavírus Humano nos casos de câncer de colo uterino do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no período de 2008 a 2012.

Pesquisador: JESUS PAULA CARVALHO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 03350012.2.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.294.094

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal dos casos consecutivos de câncer de colo uterino atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) no período de março de 2008 a março de 2012. Serão estudadas 874 pacientes com diagnóstico de câncer de colo uterino, e seu respectivo material de biópsia ou peça cirúrgica ao diagnóstico será submetido à pesquisa do Papilomavírus Humano (HPV) e sua genotipagem. O prontuário médico eletrônico do ICESP será utilizado para coleta de informações epidemiológicas, como a idade ao diagnóstico da doença, comportamentais, como tabagismo e paridade, e clínicas como o estadiamento radiológico e clínico da doença, tipo histológico, resposta ao tratamento e sobrevida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Determinar o genótipo do HPV na população de paciente consecutivos com diagnóstico de câncer de colo uterino atendida no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no período de março de 2008 a fevereiro de 2012.

Objetivos Secundários:

Analisar a associação entre os diferentes genótipos de HPV com:

1. idade ao diagnóstico da doença,

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

FAÇULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.294.094

2. tipo histológico,
3. estadiamento,
4. resposta terapêutica,
5. sobrevida.

Determinar a avaliação de fatores prognósticos demográficos, cirúrgicos, radiológicos e anatomopatológicos, no desfecho do câncer do colo de útero tratados no ICESP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O projeto não apresenta riscos por tratar-se de coleta retrospectiva.

Benefícios: A distribuição genotípica de HPV é variável de acordo com a população estudada e tem implicações na cobertura vacinal e rastreamento, trazendo impacto à política de saúde pública adotada para prevenção primária e secundária do câncer de colo uterino.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto já aprovado anteriormente por este CEP sob nº 34718.

Pesquisador solicita através de memorando as seguintes modificações:

- * mudança de título
- * inclusão do estudo imuno-histoquímico nas amostras
- * inclusão de dois novos pesquisadores

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pesquisadores solicitaram a dispensa do TCLE (embora tenha sido encaminhado o documento), por tratar-se de projeto retrospectivo, onde os dados serão obtidos de prontuário eletrônico e amostras de tecido tumoral já coletadas anteriormente.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa foi modificado de acordo com as mudanças propostas (modificações em vermelho).

- * Trata-se de mudança do título para: "Genotipagem do Papilomavírus Humano (HPV) e a avaliação dos fatores demográficos, cirúrgicos, radiológicos e anatomopatológicos, no desfecho do câncer do colo de útero tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP"

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 33
Bairro: PAÇAEMBU CEP: 01.246-503
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.294.094

* Inclusão do estudo imuno-histoquímico

* Inclusão de dois pesquisadores executantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_603283 E1.pdf	05/10/2015 09:25:41		Aceito
Outros	memoranda.pdf	05/10/2015 09:24:33	JESUS PAULA CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Prof.JesusProjetoModificado.doc	05/10/2015 09:22:56	JESUS PAULA CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECEPmodificado.doc	05/10/2015 09:22:21	JESUS PAULA CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE CEP Dra Maria Luiza.doc	28/05/2012 10:38:21		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto Maria Luiza.jpg	11/05/2012 08:38:26		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta de anuência lcesp.jpg	11/05/2012 08:33:37		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta de anuência lcesp Centro de Pesquisa.jpg	11/05/2012 08:33:03		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta anuência Medicina Tropical.jpg	11/05/2012 08:32:14		Aceito
Outros	carta encaminhamento CEP DOG Maria Luiza.jpg	11/05/2012 08:31:57		Aceito
Outros	aprovação CEP DOG Maria Luiza.jpg	11/05/2012 08:31:41		Aceito
Outros	Anexo2.doc	11/05/2012 08:19:02		Aceito
Brochura Pesquisa	protocolo dra Maria Luiza.doc	11/05/2012 08:17:40		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACREMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer 1.264.094

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SÃO PAULO, 23 de Outubro de 2015

Assinado por:
Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAREMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br



São Paulo, 30 de Setembro de 2015

Ilmo Sr. Coordenador
 Prof. Dr. Roger Chammas
 Ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP

Referente ao projeto de pesquisa: "Genotipagem do Papilomavírus Humano (HPV) nos casos de câncer de colo uterino do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no período de 2008 a 2012"

Nº NP 249/2012

Prezado Professor,

Em referência ao projeto de pesquisa supracitado, encaminhamos para análise e posterior aprovação deste Comitê de Ética a **Emenda de Protocolo** versão 1.0 e TCLE adequado às modificações.

Abaixo **resumo sobre as alterações** realizadas no projeto de pesquisa supra citado.

- 1) Mudança do título para "Genotipagem do Papilomavirus Humano (HPV e avaliação dos fatores demográficos, cirúrgicos, radiológicos e anatomopatológicos, no desfecho do câncer do colo do útero tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP"
- 2) Inclusão do estudo imunistoquímico em amostras dos tumores (vide projeto anexo)
- 3) Inclusão dos autores João Paulo Mancusi Carvalho e Alexandre Silva e Silva como pesquisadores executantes.



Av. Dr. Arnaldo, 753 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-900 - Tel: 11 3893.2000 - www.icsp.org.br



Justificativa das mudanças:

Aproximando-se do término do estudo da Genotipagem do Papilomavírus Humano (HPV) em aproximadamente 500 casos de carcinoma do colo do útero, temos a intenção de ampliar o nosso estudo, correlacionando os nossos achados relativos ao HPV com fatores prognósticos demográficos, cirúrgicos, anatomopatológicos e moleculares.

Neste sentido pretendemos incluir o estudo da expressão imunoistoquímica da molécula de adesão L1CAM e os marcadores moleculares: expressão anômala de proteína p53, atividade proliferativa através da Ki-67, expressão de catenina-beta, vimentina, p16, AKT-fosforilada, e catenina beta.

O estadiamento do câncer do colo do útero proposto pela FIGO, ainda se baseia apenas em informações clínicas, e os protocolos de tratamento são determinados pelo estadiamento.

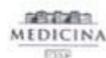
A nossa Instituição já disponibiliza no atendimento de rotina das nossas pacientes com câncer do colo do útero, exames radiológicos de alta complexidade, análise anatomopatológicas e imunoistoquímicas, e em alguns casos informações moleculares.

Pretendemos utilizar este grande acervo de informações, e por isso estamos propondo este estudo, que tem por objetivo avaliar além do HPV, o papel destes fatores demográficos, cirúrgicos, radiológicos e anatomopatológicos no desfecho do câncer do colo do útero tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP, e baseado neste estudo propor adequações nos nossos protocolos de conduta para o tratamento desta doença em nosso meio.

Agradecemos à colaboração e permanecemos disponíveis para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

Jesus Paula Carvalho
Investigador Principal



FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Genotipagem do Papilomavírus Humano nos casos de câncer de colo uterino do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo no período de 2008 a 2012.

Pesquisador: JESUS PAULA CARVALHO

Versão: 3

CAAE: 03350012.2.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 104815/2015

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep_fm@usp.br


MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 06/06/2012, **APROVOU** a mudança de título do Protocolo de Pesquisa nº 150/12 intitulado: **“GENOTIPAGEM DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO NOS CASOS DE CÂNCER DE COLO UTERINO DO INSTITUTO DO CÂNCER DO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 2008 A 2012”** para **“Genotipagem do Papilomavírus Humano (HPV) e a avaliação dos fatores demográficos, cirúrgicos, radiológicos e anatomopatológicos, no desfecho do câncer do colo de útero tratados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP- apresentado pelo Departamento de OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FM USP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra “c”).

Pesquisador (a) Responsável: Jesus Paula Carvalho

Pesquisador (a) Executante: Maria Luiza Nogueira Genta

CEP-FM USP, 23 de Outubro de 2015.



Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo C - Lista de pacientes incluídas no estudo

Paciente	Idade	FIGO 2018	Tipo histológico	RDT	QT	Imuno.	L1cam	Vimentina	ki67	p16	p53	E-caderina	Catenina
1	51	99	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
2	40	99	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
3	53	99	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
4	51	IA1	1	0	0	1	0	0	80	1	0	1	2
5	41	IA1	1	0	0	1	0	0	60	1	0	2	2
6	52	IA1	2	0	0	1	1	1	40	1	0	2	2
7	39	IA1	1	0	0	1	0	0	20	1	0	2	2
8	71	IA1	1	0	0	1	0	0	20	1	0	2	2
9	63	IA1	2	0	0	1	0	0	30	1	0	2	2
10	59	IA1	1	0	0	1	0	1	20	1	0	2	2
11	46	IA1	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
12	49	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
13	46	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
14	43	IA1	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
15	42	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
16	73	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
17	54	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
18	45	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
19	72	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
20	37	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
21	43	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
22	37	IA1	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
23	46	IA1	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99

Continua

Continuação

Paciente	Idade	FIGO 2018	Tipo histológico	RDT	QT	Imuno.	L1cam	Vimentina	ki67	p16	p53	E-caderina	Catenina
24	65	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
25	66	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
26	46	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
27	60	IA1	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
28	30	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
29	43	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
30	49	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
31	35	IA1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
32	35	IA2	2	0	0	1	1	0	20	1	0	2	2
33	50	IA2	1	0	0	1	0	0	20	1	0	2	2
34	29	IA2	2	0	0	1	0	0	80	1	0	2	2
35	58	IA2	1	1	0	1	0	0	20	1	0	2	2
36	51	IA2	2	0	0	1	0	0	80	1	0	2	2
37	60	IA2	1	0	0	1	0	0	70	1	0	2	2
38	45	IA2	1	0	0	1	0	0	90	1	0	2	2
39	50	IA2	1	0	0	1	1	0	40	1	0	2	2
40	58	IA2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
41	58	IA2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
42	36	IA2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
43	38	IA2	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
44	61	IA2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
45	64	IB1	1	0	0	1	0	1	50	1	0	2	2
46	48	IB1	1	1	0	1	0	0	80	1	0	2	2
47	65	IB1	1	0	0	1	0	0	30	1	0	1	1

Continua

Continuação

Paciente	Idade	FIGO 2018	Tipo histológico	RDT	QT	Imuno.	L1cam	Vimentina	ki67	p16	p53	E-caderina	Catenina
48	67	IB1	1	0	0	1	0	0	30	1	0	2	2
49	65	IB1	2	0	0	1	0	0	40	1	0	2	2
50	34	IB1	1	0	0	1	0	0	80	1	0	2	1
51	29	IB1	2	0	0	1	1	0	70	1	0	2	2
52	52	IB1	1	0	0	1	0	0	60	1	0	2	2
53	29	IB1	2	0	0	1	1	1	20	1	0	2	2
54	68	IB1	1	0	0	1	0	0	90	1	0	2	1
55	69	IB1	1	0	0	1	1	1	90	1	0	2	2
56	47	IB1	2	0	0	1	1	1	40	1	0	2	1
57	58	IB1	1	0	0	1	0	0	50	1	0	2	2
58	71	IB1	2	0	0	1	0	0	60	1	0	2	2
59	59	IB1	2	1	0	1	1	1	30	1	0	2	2
60	52	IB1	1	0	0	1	0	0	20	1	0	2	2
61	56	IB1	1	0	0	1	0	0	30	1	0	2	2
62	31	IB1	1	0	0	1	0	0	40	1	0	2	2
63	58	IB1	1	0	0	1	0	1	20	1	0	2	2
64	60	IB1	1	1	0	1	0	0	60	1	0	2	2
65	68	IB1	1	0	0	1	0	0	30	1	0	2	2
66	68	IB1	1	1	0	1	0	0	40	1	0	2	2
67	62	IB1	1	0	0	1	1	0	70	1	0	2	2
68	59	IB1	1	0	0	1	0	0	30	1	0	2	2
69	77	IB1	2	1	0	1	1	0	70	1	0	2	1
70	67	IB1	1	0	0	1	1	0	80	1	0	2	2
71	36	IB1	2	0	0	1	0	1	40	1	1	2	2

Continua

Continuação

Paciente	Idade	FIGO 2018	Tipo histológico	RDT	QT	Imuno.	L1cam	Vimentina	ki67	p16	p53	E-caderina	Catenina
72	69	IB1	1	0	0	1	0	1	10	1	0	2	2
73	28	IB1	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
74	64	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
75	40	IB1	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
76	66	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
77	56	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
78	49	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
79	59	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
80	55	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
81	47	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
82	58	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
83	37	IB1	1	1	0	0	99	99	999	99	99	99	99
84	54	IB1	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
85	61	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
86	40	IB1	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
87	47	IB2	2	0	0	1	0	1	30	1	0	1	2
88	58	IB2	1	0	0	1	0	0	40	1	0	1	1
89	65	IB2	1	0	0	1	0	1	20	1	0	1	2
90	29	IB2	1	0	0	1	0	0	10	1	0	2	2
91	48	IB2	1	0	0	1	0	0	40	1	0	2	2
92	37	IB2	2	0	0	1	0	1	40	1	0	2	2
93	44	IB2	2	0	0	1	0	0	30	0	1	2	2
94	42	IB2	1	0	0	1	1	1	40	1	0	1	1
95	40	IB2	1	0	0	1	0	0	60	1	0	1	1

Continua

Continuação

Paciente	Idade	FIGO 2018	Tipo histológico	RDT	QT	Imuno.	L1cam	Vimentina	ki67	p16	p53	E-caderina	Catenina
96	52	IB2	1	1	0	1	0	0	60	1	0	1	1
97	32	IB2	1	0	0	1	1	0	100	1	0	1	2
98	57	IB2	2	0	0	1	0	0	90	1	0	2	2
99	41	IB2	1	0	0	1	0	0	5	1	0	2	2
100	37	IB2	3	1	0	1	0	0	80	1	0	2	2
101	59	IB2	2	1	0	1	0	1	30	1	0	2	2
102	56	IB2	2	0	0	1	0	1	40	1	0	2	2
103	50	IB2	1	0	0	1	0	0	15	1	0	2	2
104	49	IB2	2	1	1	1	0	0	70	1	0	2	2
105	52	IB2	2	0	0	1	0	0	50	1	0	2	2
106	42	IB2	2	0	0	1	1	1	40	1	0	2	2
107	52	IB2	1	0	0	1	0	1	50	1	0	2	2
108	52	IB2	1	0	0	1	0	0	40	1	0	2	2
109	68	IB2	1	1	0	1	0	1	70	1	0	2	2
110	41	IB2	1	1	0	1	0	0	10	1	0	2	2
111	54	IB2	1	0	0	1	0	1	90	1	0	2	2
112	47	IB2	1	1	1	1	0	0	15	1	0	2	2
113	33	IB2	1	1	1	1	0	0	50	0	0	2	2
114	66	IB2	1	0	0	1	0	0	60	1	0	2	2
115	55	IB2	1	1	0	1	0	0	10	1	0	2	2
116	70	IB2	1	1	0	1	0	0	30	1	0	2	2
117	41	IB2	2	0	0	1	0	1	999	1	0	2	2
118	43	IB2	2	0	0	1	1	1	60	1	0	2	2
119	40	IB2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99

Continua

Continuação

Paciente	Idade	FIGO 2018	Tipo histológico	RDT	QT	Imuno.	L1cam	Vimentina	ki67	p16	p53	E-caderina	Catenina
120	43	IB2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
121	79	IB2	1	1	0	0	99	99	999	99	99	99	99
122	49	IB2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
123	38	IB2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
124	88	IB2	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
125	46	IB2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
126	55	IB2	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
127	33	IB2	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
128	47	IB2	2	1	0	0	99	99	999	99	99	99	99
129	35	IB2	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
130	47	IB3	1	0	0	1	1	1	30	1	0	1	2
131	37	IB3	2	1	1	1	1	1	5	1	0	1	1
132	57	IB3	1	0	0	1	0	1	30	1	0	1	1
133	30	IB3	2	0	0	1	1	1	40	1	0	2	2
134	37	IB3	2	1	1	1	0	0	70	1	0	2	2
135	43	IB3	2	1	0	1	1	0	90	1	0	2	2
136	57	IB3	2	1	1	1	1	1	60	1	0	2	2
137	45	IB3	1	1	1	1	0	1	50	1	0	2	2
138	54	IB3	2	1	0	1	0	0	40	1	0	2	2
139	28	IB3	1	1	0	1	0	0	50	1	0	2	2
140	35	IB3	1	1	1	1	1	1	50	1	0	2	2
141	63	IB3	2	1	0	1	1	0	60	1	0	2	2
142	46	IB3	2	1	0	1	1	1	15	1	0	2	2
143	52	IB3	1	0	99	0	99	99	999	99	99	99	99

Continua

Continuação

Paciente	Idade	FIGO 2018	Tipo histológico	RDT	QT	Imuno.	L1cam	Vimentina	ki67	p16	p53	E-caderina	Catenina
144	54	IB3	1	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
145	46	IB3	2	1	1	0	99	99	999	99	99	99	99
146	54	IIA	1	1	1	1	0	0	40	1	0	2	2
147	53	IIA	1	1	1	1	0	0	40	1	0	2	2
148	35	IIA	1	1	0	1	0	0	30	1	0	2	2
149	42	IIA	2	1	1	0	99	99	999	99	99	99	99
150	72	IIA	1	1	0	0	99	99	999	99	99	99	99
151	60	IIB	1	1	1	1	0	0	30	1	0	1	1
152	66	IIB	1	1	1	1	0	0	15	1	0	1	2
153	53	IIB	1	1	0	1	0	0	60	1	0	2	2
154	61	IIB	1	1	1	1	1	0	80	1	0	2	2
155	63	IIB	1	1	0	1	0	0	50	1	0	2	2
156	41	IIB	2	0	0	0	99	99	999	99	99	99	99
157	33	IIIC	1	1	1	1	1	1	30	1	0	1	2
158	30	IIIC	2	1	1	1	1	0	30	1	0	2	2
159	33	IIIC	1	1	1	1	1	0	70	1	0	2	2
160	67	IIIC	1	1	1	1	0	0	40	1	0	2	2
161	67	IIIC	1	1	1	1	0	0	50	1	0	2	2
162	66	IIIC	3	1	1	1	0	0	60	1	0	2	2
163	30	IIIC	1	1	1	1	0	1	90	1	0	2	1
164	47	IIIC	3	1	1	1	1	1	30	1	0	2	2
165	42	IIIC	1	1	1	1	0	0	15	1	0	2	2
166	46	IIIC	2	1	1	1	1	1	40	1	0	2	2
167	40	IIIC	1	1	1	1	0	0	40	1	0	2	2

Continua

Paciente	Idade	FIGO 2018	Tipo histológico	RDT	QT	Imuno.	L1cam	Vimentina	ki67	p16	p53	Conclusão	
												E-caderina	Catenina
168	53	IIIC	1	1	1	1	0	0	40	1	0	2	2
169	65	IIIC	1	1	1	1	0	0	15	1	0	2	2
170	64	IIIC	1	1	1	1	0	0	30	1	0	2	2
171	47	IIIC	1	0	0	1	0	0	30	1	0	2	2
172	32	IIIC	3	1	1	1	1	1	50	1	0	2	2
173	34	IIIC	1	1	1	1	1	1	90	1	0	2	2
174	54	IIIC	1	1	1	1	0	0	40	1	0	2	2
175	31	IIIC	1	1	1	1	0	0	60	1	0	2	2
176	44	IIIC	3	1	1	1	0	0	25	1	0	2	2
177	42	IIIC	2	1	1	1	0	0	70	1	0	2	2
178	52	IIIC	3	0	0	1	1	1	30	0	0	2	2
179	39	IIIC	1	1	1	1	0	0	50	1	0	2	2
180	29	IIIC	1	1	1	1	0	0	60	1	0	2	2
181	66	IIIC	1	1	1	1	1	1	90	1	0	2	2
182	45	IIIC	1	1	1	0	99	99	999	99	99	99	99
183	39	IIIC	1	1	1	0	99	99	999	99	99	99	99
184	76	IIIC	1	1	1	0	99	99	999	99	99	99	99
185	37	IIIC	2	1	1	0	99	99	999	99	99	99	99

Tipo histológico (1= carcinoma escamoso 2= adenocarcinoma 3= carcinoma adenoescamoso), RDT: Radioterapia (0= não realizada 1 = realizada), QT: Quimioterapia (0= não realizada 1 = realizada), Imuno: Imunoistoquímica (0= não realizada 1 = realizada), L1cam (0 <10%, 1≥10%), Ki67 %, p16 (0=negativo, 1=positivo), p53 (0= selvagem , 1= mutado), E-caderina (1=reduzida, 2= preservada), catenina: catenina beta (1=reduzida, 2= preservada) 99 e 999 = sem informação

Anexo D - Características clínico-patológicas das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica			Total (n = 185)		S I
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	50,11	12,57			0
Mediana (mín-máx)	49,00	(28-88)			
<50 anos	93	50,3%			
≥50 anos	92	49,7%			
≤35 anos	26	14,1%			
>35 anos	159	85,9%			
<65 anos	154	83,2%			
≥65 anos	31	16,8%			
≤35 anos	26	14,1%			
36-64 anos	128	69,2%			
≥65 anos	31	16,8%			
IMC (kg/m²)					
Média (DP)	27,11	5,40			0
Mediana (mín-máx)	26,71	(17,35-51,10)			
Abaixo do peso (<19)	5	2,7%			
Peso normal (19≤IMC<25)	66	35,7%			
Sobrepeso (25≤IMC<30)	63	34,1%			
Obesidade I (30≤IMC<40)	47	25,4%			
Obesidade mórbida (IMC≥40)	4	2,2%			
Cor da pele					
Branca	128	70,7%			4
Negra	10	5,5%			
Mulata	15	8,3%			
Parda	24	13,3%			
Amarela	4	2,2%			
Escolaridade					
Analfabeto	8	7,0%			71
Fundamental	15	13,2%			
1º grau incompleto	26	22,8%			
1º grau completo	30	26,3%			
2º grau incompleto	4	3,5%			
2º grau completo	21	18,4%			
Superior	10	8,8%			
Estado civil					
Solteira	67	41,6%			24
Viúva	16	9,9%			
Divorciada	7	4,3%			
Amasiada	9	5,6%			
Casada	62	38,5%			
FIGO 2018					
IA1	28	15,4%			3
IA2	13	7,1%			
IB1	42	23,1%			
IB2	43	23,6%			
IB3	16	8,8%			
IIA	5	2,7%			
IIB	6	3,3%			
IIIC	29	15,9%			
FIGO 2009					
IA1	15	8,3%			4
IA2	5	2,8%			
IB1	148	81,8%			
IB2	10	5,5%			
IIA	3	1,7%			
AP grau					
Bem diferenciado	30	16,6%			4
Moderadamente diferenciado	102	56,4%			
Pouco diferenciado	49	27,1%			
Bem diferenciado	30	16,6%			
Moderadamente/pouco diferenciado	151	83,4%			
Bem/moderadamente diferenciado	132	72,9%			
Pouco diferenciado	49	27,1%			

Continua

Característica	Total (n = 185)		
	n	%	SI
Tipo histológico			
Escamoso	127	68,6%	0
Adenocarcinoma	52	28,1%	
Adenoescamoso	6	3,2%	
Escamoso	127	68,6%	
Adenocarcinoma + adenoescamoso	58	31,4%	
Associação com neoplasia <i>in situ</i>			
Não identificado	46	31,1%	37
Presente	102	68,9%	
AP tamanho (milímetros)			
Média (DP)	23,62	14,16	12
Mediana (mín-máx)	22,40	(0,6-70,0)	
≤22	86	49,7%	
>22	87	50,3%	
<5 mm	12	6,9%	
5-19 mm	61	35,3%	
20-39 mm	75	43,4%	
≥40 mm	25	14,5%	
<5 mm	12	6,9%	
5-39 mm	136	78,6%	
≥40 mm	25	14,5%	
AP profundidade (milímetros)			
Média (DP)	8,48	5,31	16
Mediana (mín-máx)	8,00	(0,5-30)	
≤8 mm	88	52,1%	
>8 mm	81	47,9%	
Espessura do colo uterino			
Média (DP)	15,60	4,32	45
Mediana (mín-máx)	16,00	(5,5-30)	
% da profundidade da infiltração do colo			
≤50%	82	48,0%	14
>50%	89	52,0%	
≤1/3	53	31,0%	
>1/3 e ≤2/3	55	32,2%	
>2/3	63	36,8%	
Parede livre			
Média (DP)	6,62	5,19	44
Mediana (mín-máx)	5,00	(0-20)	
<5 mm	59	41,8%	
≥5 mm	82	58,2%	
Invasão angiolinfática resumida			
Não	115	62,2%	0
Sim	70	37,8%	
Invasão angiolinfática detalhada			
Negativa	95	60,1%	27
Focal	38	24,1%	
Multifocal ou extracervical	25	15,8%	
Invasão da vagina			
Não	172	93,0%	0
Sim	13	7,0%	
Invasão do parametrio			
Não	173	93,5%	0
Sim	12	6,5%	
Comprometimento do corpo			
Não	126	78,8%	25
Sim	34	21,3%	
Número total de linfonodos dissecados			
Média (DP)	17,67	8,04	0
Mediana (mín-máx)	17,00	(4 - 44)	
Número de linfonodos pélvicos direitos dissecados			
Média (DP)	8,32	4,17	59
Mediana (mín-máx)	8,00	(0- 19)	
Número de linfonodos pélvicos esquerdos dissecados			
Média (DP)	7,83	4,12	50
Mediana (mín-máx)	7,00	(1-25)	

Continua

Característica	Total (n = 185)		Conclusão
	n	%	SI
Linfonodos comprometidos total			
Sim	29	15,7%	0
Não	156	84,3%	
Apenas 1 linfonodo comprometido	13	7,0%	
Mais de 1 linfonodo comprometido	16	8,6%	
Mais de 2 linfonodos comprometidos	8	4,3%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)			
Média (DP)	41,88	30,05	52
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	
<10%	5	3,8%	
10-49%	75	56,4%	
≥50%	53	39,8%	
≤60%	92	69,2%	
>60%	41	30,8%	
≤10%	38	28,6%	
>10%	95	71,4%	
≤50%	85	63,9%	
>50%	48	36,1%	
Eosinófilos intra/peritumorais			
Ausente	97	72,4%	51
Discreta	16	11,9%	
Moderada	17	12,7%	
Intensa	4	3,0%	
Ausente	97	72,4%	
Presente	37	27,6%	
Infiltração linfocitária peritumoral			
Ausente	7	5,4%	56
Discreta	42	32,6%	
Moderada	60	46,5%	
Intensa	20	15,5%	
Ausente/Discreta	49	38,0%	
Moderada/intensa	80	62,0%	
Estroma intratumoral			
Escasso (neoplasia>estroma)	96	71,6%	51
Moderado (neoplasia=estroma)	32	23,9%	
Extenso (neoplasia<estroma)	6	4,5%	
Escasso	96	71,6%	
Moderado/extenso	38	28,4%	
Frente de infiltração neoplásica			
Contornos expansivos	19	14,6%	55
Contornos infiltrativos em blocos	92	70,8%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	19	14,6%	
Via da cirurgia			
Aberta	72	38,9%	0
Totalmente laparoscópica	53	28,6%	
Vaginal + laparoscópica	60	32,4%	
Conização			
Não	107	62,9%	15
Sim	63	37,1%	
Radioterapia			
Não	118	63,8%	0
Sim	67	36,2%	
Quimioterapia			
Não	142	77,2%	1
Sim	42	22,8%	
Tratamento			
Sem adjuvância	118	63,8%	0
Radioterapia	25	13,5%	
Radioterapia + quimioterapia	42	22,7%	
Tipo de cirurgia			
Histerectomia radical	184	99,45%	0
Traquelectomia radical	1	0,54%	

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo, máx: valor máximo

Anexo E - Características clínico-patológicas segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 185)	Status linfonodal				
	N0		N+		
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	50,78	12,25	46,55	13,84	0,078 ³
Mediana (mín-máx)	51,00	(28-88)	44,00	(29-76)	
<50 anos	74	79,6%	19	20,4%	0,074 ¹
≥50 anos	82	89,1%	10	10,9%	
≤35 anos	18	69,2%	8	30,8%	0,037 ²
>35 anos	138	86,8%	21	13,2%	
<65 anos	131	85,1%	23	14,9%	0,588 ²
≥65 anos	25	80,6%	6	19,4%	
≤35 anos	18	69,2%	8	30,8%	0,044 ²
36-64 anos	113	88,3%	15	11,7%	
≥65 anos	25	80,6%	6	19,4%	
FIGO 2018					
IA1	28	100,0%	0	0,0%	<0,001 ²
IA2	13	100,0%	0	0,0%	
IB1	42	100,0%	0	0,0%	
IB2	43	100,0%	0	0,0%	
IB3	16	100,0%	0	0,0%	
IIA	5	100,0%	0	0,0%	
IIB	6	100,0%	0	0,0%	
IIIC	0	0,0%	29	100,0%	
FIGO 2009					
IA1	15	100,0%	0	0,0%	0,244 ²
IA2	5	100,0%	0	0,0%	
IB1	122	82,4%	26	17,6%	
IB2	9	90,0%	1	10,0%	
IIA	2	66,7%	1	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	22,31	14,48	30,09	10,45	0,001 ³
Mediana (mín-máx)	20,00	(0,6-70)	30,00	(8,5-62)	
≤22 mm	81	94,2%	5	5,8%	<0,001 ¹
>22 mm	63	72,4%	24	27,6%	
<5 mm	12	100,0%	0	0,0%	0,006 ²
5-19 mm	56	91,8%	5	8,2%	
20-39 mm	54	72,0%	21	28,0%	
≥40 mm	22	88,0%	3	12,0%	
<5 mm	12	100,0%	0	0,0%	0,212 ²
5-39 mm	110	80,9%	26	19,1%	
≥40 mm	22	88,0%	3	12,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	7,65	5,00	12,63	4,90	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0,5-30)	12,00	(3,2-25)	
≤8 mm	83	94,3%	5	5,7%	<0,001 ¹
>8 mm	58	71,6%	23	28,4%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	75	91,5%	7	8,5%	0,008 ¹
>50%	68	76,4%	21	23,6%	
≤1/3	52	98,1%	1	1,9%	<0,001 ¹
>1/3 e ≤2/3	47	85,5%	8	14,5%	
>2/3	44	69,8%	19	30,2%	
Parede livre de neoplasia (mm)					
Média (DP)	7,30	5,14	3,78	4,48	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0-20)	2,00	(0-15)	
<5 mm	41	69,5%	18	30,5%	0,004 ¹
≥5 mm	73	89,0%	9	11,0%	
Tipo histológico					
Escamoso	107	84,3%	20	15,7%	<0,001 ¹
Adenocarcinoma	48	92,3%	4	7,7%	
Adenoescamoso	1	16,7%	5	83,3%	
Escamoso	107	84,3%	20	15,7%	0,968 ¹
Adenocarcinoma + adenoescamoso	49	84,5%	9	15,5%	
Escamoso	107	84,3%	20	15,7%	0,151
Adenocarcinoma	48	92,3%	4	7,7%	

Continua

Característica (n = 185)	Status linfonodal				Conclusão
	N0 n = 156 (84,4%)		N+ n = 29 (15,6%)		
	n	%	n	%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	29	96,7%	1	3,3%	0,008
Moderadamente diferenciado	88	86,3%	14	13,7%	
Pouco diferenciado	35	71,4%	14	28,6%	
Bem diferenciado	29	96,7%	1	3,3%	0,053 ²
Moderadamente/pouco diferenciado	123	81,5%	28	18,5%	
Bem/moderadamente diferenciado	117	88,6%	15	11,4%	0,005 ¹
Pouco diferenciado	35	71,4%	14	28,6%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	91	95,8%	4	4,2%	<0,001 ¹
Positiva	41	65,1%	22	34,9%	
Negativa	91	95,8%	4	4,2%	<0,001 ¹
Focal	28	73,7%	10	26,3%	
Multifocal/extracervical	13	52,0%	12	48,0%	
Infiltração do paramétrio					
Ausente	128	86,5%	20	13,5%	0,001 ¹
Presente	6	50,0%	6	50,0%	
Infiltração da vagina					
Ausente	126	85,7%	21	14,3%	0,024 ¹
Presente	8	61,5%	5	38,5%	
Infiltração do corpo uterino					
Ausente	109	86,5%	17	13,5%	0,069 ¹
Presente	25	73,5%	9	26,5%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	41,74	29,93	42,50	31,24	0,690 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	30,00	(10-90)	
<10%	5	100,0%	0	0,0%	0,545 ²
10-49%	59	78,7%	16	21,3%	
≥50%	45	84,9%	8	15,1%	
≤60%	75	81,5%	17	18,5%	0,846 ¹
>60%	34	82,9%	7	17,1%	
≤10%	33	86,8%	5	13,2%	0,354 ¹
>10%	76	80,0%	19	20,0%	
≤50%	68	80,0%	17	20,0%	0,435 ¹
>50%	41	85,4%	7	14,6%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	82	85,4%	14	14,6%	0,174 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	24	75,0%	8	25,0%	
Extenso (neoplasia<estroma)	4	66,7%	2	33,3%	
Escasso	82	85,4%	14	14,6%	0,110 ¹
Moderado/extenso	28	73,7%	10	26,3%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	19	100,0%	0	0,0%	0,024 ²
Contornos infiltrativos em blocos	75	81,5%	17	18,5%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	13	68,4%	6	31,6%	
Critérios de Sedlis					
Ausentes	103	93,6%	7	6,4%	<0,001
Presentes	39	65,0%	21	35,0%	
Embolização angiolinfática IAL) + infiltração do colo (Prof.)					
Prof. ≤1/3 IAL. + ou - ou Prof. ≤2/3 IAL. -	83	98,8%	1	1,2%	<0,001
Prof. ≤2/3 IAL. + ou Prof. >2/3 IAL. -	41	78,0%	11	21,2%	
Prof. >2/3 e IAL.+	19	54,3%	16	45,7%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo F - Características clínico-patológicas segundo status linfonodal detalhado das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 185)	Status linfonodal						Valor de p
	N0 n = 156 (84,4%)		N1 n = 13 (7%)		N2 n = 16 (8,6%)		
	n	%	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)							
Média (DP)	50,78	12,25	42,77	13,74	49,63	13,57	0,054 ³
Mediana (mín-máx)	51,00	(28-88)	39,00	(30-76)	49,50	(29-67)	
<50 anos	74	79,6%	11	11,8%	8	8,6%	0,036 ¹
≥50 anos	82	89,1%	2	2,2%	8	8,7%	
≤35 anos	18	69,2%	5	19,2%	3	11,5%	0,022 ²
>35 anos	138	86,8%	8	5,0%	13	8,2%	
<65 anos	131	85,1%	11	7,1%	12	7,8%	0,604 ²
≥65 anos	25	80,6%	2	6,5%	4	12,9%	
≤35 anos	18	69,2%	5	19,2%	3	11,5%	0,058 ²
36-64 anos	113	88,3%	6	4,7%	9	7,0%	
≥65 anos	25	80,6%	2	6,5%	4	12,9%	
FIGO 2018							
IA1	28	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	<0,001 ²
IA2	13	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IB1	42	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IB2	43	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IB3	16	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IIA	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IIB	6	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IIIC	0	0,0%	13	44,8%	16	55,2%	
FIGO 2009							
IA1	15	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,582 ²
IA2	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IB1	122	82,4%	13	8,8%	13	8,8%	
IB2	9	90,0%	0	0,0%	1	10,0%	
IIA	2	66,7%	0	0,0%	1	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	22,31	14,48	28,04	9,35	31,75	11,29	0,004 ³
Mediana (mín-máx)	20,00	(0,6-70)	30,00	(8,5-40)	30,00	(10-62)	
≤22 mm	81	94,2%	3	3,5%	2	2,3%	0,001 ¹
>22 mm	63	72,4%	10	11,5%	14	16,1%	
<5 mm	12	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,059 ²
5-19 mm	56	91,8%	3	4,9%	2	3,3%	
20-39 mm	54	72,0%	9	12,0%	12	16,0%	
≥40 mm	22	88,0%	1	4,0%	2	8,0%	
<5 mm	12	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,771 ²
5-39 mm	110	80,9%	12	8,8%	14	10,3%	
≥40 mm	22	88,0%	1	4,0%	2	8,0%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	7,65	5,00	11,45	5,40	13,65	4,36	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0,5-30)	10,00	(3,2-25)	13,00	(5-20)	
≤8 mm	83	94,3%	3	3,4%	2	2,3%	<0,001 ¹
>8 mm	58	71,6%	10	12,3%	13	16,0%	
% da profundidade da infiltração do colo							
≤50%	75	91,5%	5	6,1%	2	2,4%	0,012 ¹
>50%	68	76,4%	8	9,0%	13	14,6%	
≤1/3	52	98,1%	1	1,9%	0	0,0%	<0,001 ²
>1/3 e ≤2/3	47	85,5%	6	10,9%	2	3,6%	
>2/3	44	69,8%	6	9,5%	13	20,6%	
Parede livre de neoplasia (mm)							
Média (DP)	7,30	5,14	6,00	5,17	2,00	2,95	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0-20)	5,00	(0-15)	1,00	(0-11)	
<5 mm	41	69,5%	5	8,5%	13	22,0%	0,001 ¹
≥5 mm	73	89,0%	7	8,5%	2	2,4%	
Tipo histológico							
Escamoso	107	84,3%	8	6,3%	12	9,4%	0,001 ²
Adenocarcinoma	48	92,3%	2	3,8%	2	3,8%	
Adenoescamoso	1	16,7%	3	50,0%	2	33,3%	
Escamoso	107	84,3%	8	6,3%	12	9,4%	0,739 ¹
Adenocarcinoma + adenoescamoso	49	84,5%	5	8,6%	4	6,9%	

Continua

Característica (n = 185)	Status linfonodal						Conclusão
	N0		N1		N2		
	n = 156 (84,4%)		n = 13 (7%)		n = 16 (8,6%)		
	n	%	n	%	n	%	Valor de p
Grau histológico							
Bem diferenciado	29	96,7%	1	3,3%	0	0,0%	0,029 ²
Moderadamente diferenciado	88	86,3%	7	6,9%	7	6,9%	
Pouco diferenciado	35	71,4%	5	10,2%	9	18,4%	
Bem diferenciado	29	96,7%	1	3,3%	0	0,0%	0,106 ²
Moderadamente/pouco diferenciado	123	81,5%	12	7,9%	16	10,6%	
Bem/moderadamente diferenciado	117	88,6%	8	6,1%	7	5,3%	0,011 ²
Pouco diferenciado	35	71,4%	5	10,2%	9	18,4%	
Embolização angiolinfática							
Negativa	91	95,8%	4	4,2%	0	0,0%	<0,001 ¹
Positiva	41	65,1%	7	11,1%	15	23,8%	
Negativa	91	95,8%	4	4,2%	0	0,0%	<0,001 ²
Focal	28	73,7%	4	10,5%	6	15,8%	
Multifocal/extracervical	13	52,0%	3	12,0%	9	36,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	41,74	29,93	42,22	30,32	42,67	32,83	0,923 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	40,00	(10-90)	30,00	(10-90)	
<10%	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,905 ²
10-49%	59	78,7%	6	8,0%	10	13,3%	
≥50%	45	84,9%	3	5,7%	5	9,4%	
≤60%	75	81,5%	7	7,6%	10	10,9%	0,875 ²
>60%	34	82,9%	2	4,9%	5	12,2%	
≤10%	33	86,8%	2	5,3%	3	7,9%	0,751 ²
>10%	76	80,0%	7	7,4%	12	12,6%	
≤50%	68	80,0%	7	8,2%	10	11,8%	0,635 ¹
>50%	41	85,4%	2	4,2%	5	10,4%	
Estroma intratumoral							
Escasso (neoplasia>estroma)	82	85,4%	5	5,2%	9	9,4%	0,290 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	24	75,0%	3	9,4%	5	15,6%	
Extenso (neoplasia<estroma)	4	66,7%	1	16,7%	1	16,7%	
Escasso	82	85,4%	5	5,2%	9	9,4%	0,244 ²
Moderado/extenso	28	73,7%	4	10,5%	6	15,8%	
Frente de infiltração neoplásica							
Contornos expansivos	19	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,025 ²
Contornos infiltrativos em blocos	75	81,5%	4	4,3%	13	14,1%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	13	68,4%	4	21,1%	2	10,5%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Kruskal-Wallis

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo G - Características clínico-patológicas segundo embolização angiolímfática das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

	Embolização angilinfática				Valor de p
	Negativa		Positiva		
	n = 115 (62,2%)		n = 70 (37,8%)		
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	50,65	12,42	49,23	12,86	0,461 ³
Mediana (mín-máx)	49,00	(28-88)	48,50	(28-79)	
<50 anos	58	62,4%	35	37,6%	0,954 ¹
≥50 anos	57	62,0%	35	38,0%	
≤35 anos	13	50,0%	13	50,0%	0,168 ¹
>35 anos	102	64,2%	57	35,8%	
<65 anos	95	61,7%	59	38,3%	0,767 ¹
≥65 anos	20	64,5%	11	35,5%	
≤35 anos	13	50,0%	13	50,0%	0,386 ¹
36-64 anos	82	64,1%	46	35,9%	
≥65 anos	20	64,5%	11	35,5%	
FIGO 2018					
IA1	26	92,9%	2	7,1%	<0,001 ²
IA2	9	69,2%	4	30,8%	
IB1	29	69,0%	13	31,0%	
IB2	33	76,7%	10	23,3%	
IB3	8	50,0%	8	50,0%	
IIA	1	20,0%	4	80,0%	
IIB	2	33,3%	4	66,7%	
IIIC	4	13,8%	25	86,2%	
FIGO 2009					
IA1	14	93,3%	1	6,7%	0,052 ²
IA2	4	80,0%	1	20,0%	
IB1	88	59,5%	60	40,5%	
IB2	5	50,0%	5	50,0%	
IIA	2	66,7%	1	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	19,82	13,25	29,21	13,69	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	17,00	(0,6-60)	28,50	(4-70)	
≤22 mm	61	70,9%	25	29,1%	0,002 ¹
>22 mm	42	48,3%	45	51,7%	
<5 mm	11	91,7%	1	8,3%	0,001 ¹
5-19 mm	44	72,1%	17	27,9%	
20-39 mm	38	50,7%	37	49,3%	
≥40 mm	10	40,0%	15	60,0%	
<5 mm	11	91,7%	1	8,3%	0,010 ¹
5-39 mm	82	60,3%	54	39,7%	
≥40 mm	10	40,0%	15	60,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	6,76	4,74	10,97	5,12	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	6,00	(0,5-25)	10,00	(2-30)	
≤8 mm	67	76,1%	21	23,9%	<0,001 ¹
>8 mm	33	40,7%	48	59,3%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	61	74,4%	21	25,6%	<0,001 ¹
>50%	41	46,1%	48	53,9%	
≤1/3	43	81,1%	10	18,9%	<0,001 ¹
>1/3 e ≤2/3	31	56,4%	24	43,6%	
>2/3	28	44,4%	35	55,6%	
Parede livre de neoplasia (mm)					
Média (DP)	7,83	5,32	5,13	4,64	0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0-20)	4,00	(0-16)	
<5 mm	27	45,8%	32	54,2%	0,053 ¹
≥5 mm	51	62,2%	31	37,8%	
Tipo histológico					
Escamoso	74	58,3%	53	41,7%	<0,001 ²
Adenocarcinoma	41	78,8%	11	21,2%	
Adenoescamoso	0	0,0%	6	100,0%	
Escamoso	74	58,3%	53	41,7%	0,106 ¹
Adenocarcinoma + adenoescamoso	41	70,7%	17	29,3%	

Continua

	Embolização angiolímfática				Conclusão
	Negativa n = 115 (62,2%)		Positiva n = 70 (37,8%)		Valor de p
	n	%	n	%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	27	90,0%	3	10,0%	<0,001 ¹
Moderadamente diferenciado	63	61,8%	39	38,2%	
Pouco diferenciado	21	42,9%	28	57,1%	
Bem diferenciado	27	90,0%	3	10,0%	<0,001 ¹
Moderadamente/pouco diferenciado	84	55,6%	67	44,4%	
Bem/moderadamente diferenciado	90	68,2%	42	31,8%	0,002 ¹
Pouco diferenciado	21	42,9%	28	57,1%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	41,39	30,27	42,46	30,04	0,744 ³
Mediana (mín-máx)	35,00	(0-90)	40,00	(0-90)	
<10%	3	60,0%	2	40,0%	1 ²
10-49%	40	53,3%	35	46,7%	
≥50%	29	54,7%	24	45,3%	
≤60%	52	56,5%	40	43,5%	0,408 ¹
>60%	20	48,8%	21	51,2%	
≤10%	23	60,5%	15	39,5%	0,350 ¹
>10%	49	51,6%	46	48,4%	
≤50%	45	52,9%	40	47,1%	0,713 ¹
>50%	27	56,3%	21	43,8%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	53	55,2%	43	44,8%	0,950 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	17	53,1%	15	46,9%	
Extenso (neoplasia<estroma)	3	50,0%	3	50,0%	
Escasso	53	55,2%	43	44,8%	0,787 ¹
Moderado/extenso	20	52,6%	18	47,4%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	18	94,7%	1	5,3%	<0,001 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	42	45,7%	50	54,3%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	10	52,6%	9	47,4%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo H - Características clínico-patológicas segundo embolização angiolímfática detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 158)	Embolização angiolímfática						Valor de p
	Negativa n = 95 (60,1%)		Focal n = 38 (24%)		Multifocal e/ou extracervical n = 25 (15,9%)		
	n	%	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)							
Média (DP)	51,04	12,94	49,08	12,33	49,00	13,64	0,673 ³
Mediana (mín-máx)	49,00	(28-88)	48,50	(29-70)	52,00	(28-77)	
<50 anos	48	60,8%	19	24,1%	12	15,2%	0,975 ¹
≥50 anos	47	59,5%	19	24,1%	13	16,5%	
≤35 anos	12	48,0%	8	32,0%	5	20,0%	0,400 ¹
>35 anos	83	62,4%	30	22,6%	20	15,0%	
<65 anos	76	58,9%	32	24,8%	21	16,3%	0,806 ¹
≥65 anos	19	65,5%	6	20,7%	4	13,8%	
≤35 anos	12	48,0%	8	32,0%	5	20,0%	0,739 ¹
36-64 anos	64	61,5%	24	23,1%	16	15,4%	
≥65 anos	19	65,5%	6	20,7%	4	13,8%	
FIGO 2018							
IA1	19	95,0%	1	5,0%	0	0,0%	<0,001 ²
IA2	6	60,0%	3	30,0%	1	10,0%	
IB1	24	66,7%	8	22,2%	4	11,1%	
IB2	32	78,0%	7	17,1%	2	4,9%	
IB3	7	50,0%	4	28,6%	3	21,4%	
IIA	1	20,0%	3	60,0%	1	20,0%	
IIB	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%	
IIIC	4	15,4%	10	38,5%	12	46,2%	
FIGO 2009							
IA1	9	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,236 ²
IA2	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	
IB1	79	59,4%	32	24,1%	22	16,5%	
IB2	4	44,4%	3	33,3%	2	22,2%	
IIA	2	66,7%	0	0,0%	1	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	20,60	13,34	29,33	14,57	28,88	11,74	0,001 ³
Mediana (mín-máx)	19,00	(0,6-60)	27,00	(5-70)	28,00	(10-62)	
≤22 mm	51	68,9%	15	20,3%	8	10,8%	0,049 ¹
>22 mm	40	50,0%	23	28,8%	17	21,3%	
<5 mm	10	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,016 ²
5-19 mm	36	69,2%	10	19,2%	6	11,5%	
20-39 mm	36	52,2%	18	26,1%	15	21,7%	
≥40 mm	9	39,1%	10	43,5%	4	17,4%	
<5 mm	10	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,018 ²
5-39 mm	72	59,5%	28	23,1%	21	17,4%	
≥40 mm	9	39,1%	10	43,5%	4	17,4%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	7,15	4,85	10,29	5,23	12,58	4,75	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	6,10	(0,5-25)	10,00	(2-30)	13,00	(3,2-20)	
≤8 mm	56	74,7%	12	16,0%	7	9,3%	<0,001 ¹
>8 mm	32	42,1%	26	34,2%	18	23,7%	
% da profundidade da infiltração do colo							
≤50%	50	73,5%	13	19,1%	5	7,4%	0,002 ¹
>50%	40	47,1%	25	29,4%	20	23,5%	
≤1/3	34	81,0%	6	14,3%	2	4,8%	0,002 ¹
>1/3 e ≤2/3	28	56,0%	16	32,0%	6	12,0%	
>2/3	28	45,9%	16	26,2%	17	27,9%	
Parede livre de neoplasia (mm)							
Média (DP)	7,83	5,32	6,03	4,56	3,60	4,44	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	7,00	(0-20)	5,00	(0-16)	1,00	(0-15)	
<5 mm	27	45,8%	15	25,4%	17	28,8%	0,013 ¹
≥5 mm	51	63,0%	22	27,2%	8	9,9%	

Continua

Característica (n = 158)	Embolização angiointifática						Valor de p
	Negativa n = 95 (60,1%)		Focal n = 38 (24%)		Multifocal e/ou extracervical n = 25 (15,9%)		
	n	%	n	%	n	%	
Tipo histológico							
Escamoso	56	54,4%	30	29,1%	17	16,5%	<0,001 ²
Adenocarcinoma	39	79,6%	6	12,2%	4	8,2%	
Adenoescamoso	0	0,0%	2	33,3%	4	66,7%	
Escamoso	56	54,4%	30	29,1%	17	16,5%	0,087 ¹
Adenocarcinoma + adenoescamoso	39	70,9%	8	14,5%	8	14,5%	
Grau histológico							
Bem diferenciado	24	88,9%	2	7,4%	1	3,7%	0,006 ¹
Moderadamente diferenciado	52	59,8%	21	24,1%	14	16,1%	
Pouco diferenciado	19	43,2%	15	34,1%	10	22,7%	
Bem diferenciado	24	88,9%	2	7,4%	1	3,7%	0,004 ¹
Moderadamente/pouco diferenciado	71	54,2%	36	27,5%	24	18,3%	
Bem/moderadamente diferenciado	76	66,7%	23	20,2%	15	13,2%	0,026 ¹
Pouco diferenciado	19	43,2%	15	34,1%	10	22,7%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	41,39	30,27	44,72	30,28	39,20	29,99	0,814 ³
Mediana (mín-máx)	35,00	(0-90)	40,00	(0-90)	30,00	(0-90)	
<10%	3	60,0%	1	20,0%	1	20,0%	0,647 ²
10-49%	40	53,3%	18	24,0%	17	22,7%	
≥50%	29	54,7%	17	32,1%	7	13,2%	
≤60%	52	56,5%	22	23,9%	18	19,6%	0,471 ¹
>60%	20	48,8%	14	34,1%	7	17,1%	
≤10%	23	60,5%	9	23,7%	6	15,8%	0,643 ¹
>10%	49	51,6%	27	28,4%	19	20,0%	
≤50%	45	52,9%	22	25,9%	18	21,2%	0,640 ¹
>50%	27	56,3%	14	29,2%	7	14,6%	
Estroma intratumoral							
Escasso (neoplasia>estroma)	53	55,2%	28	29,2%	15	15,6%	0,489 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	17	53,1%	6	18,8%	9	28,1%	
Extenso (neoplasia<estroma)	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	
Escasso	53	55,2%	28	29,2%	15	15,6%	0,306 ¹
Moderado/extenso	20	52,6%	8	21,1%	10	26,3%	
Frente de infiltração neoplásica							
Contornos expansivos	18	94,7%	1	5,3%	0	0,0%	0,003 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	42	45,7%	28	30,4%	22	23,9%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	10	52,6%	6	31,6%	3	15,8%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo I - Regressão logística múltipla segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Modelos de regressão logística múltipla	OR (IC95%)	Valor de p	H-L
Modelo 1			0,923
Faixa etária (ref: ≤35 anos)	1		
≥35 anos	0,34 (0,10-1,15)	0,084	
AP tamanho (ref: <20 mm)	1		
≥20 mm	1,62 (0,42-6,29)	0,485	
% da profundidade da infiltração do colo (ref: ≤2/3)	1		
>2/3	2,95 (0,91-9,58)	0,072	
AP grau (ref: Bem/moderadamente diferenciado)	1		
Pouco diferenciado	2,12 (0,69-6,46)	0,187	
Embolização angiolímfática (ref: Negativa)	1		
Positiva	5,34 (1,54-18,58)	0,008	
Tipo histológico (ref: Escamoso)	1		
Adenocarcinoma	0,64 (0,14-2,85)	0,556	
Modelo 2			0,834
AP tamanho (ref: <20 mm)	1		
≥20 mm	1,68 (0,45-6,31)	0,445	
% da profundidade da infiltração do colo (ref: ≤2/3)	1		
>2/3	2,98 (0,95-9,34)	0,060	
AP grau (ref: Bem/moderadamente diferenciado)	1		
Pouco diferenciado	2,16 (0,73-6,41)	0,166	
Embolização angiolímfática (ref: Negativa)	1		
Positiva	5,75 (1,68-19,73)	0,005	
Tipo histológico (ref: Escamoso)	1		
Adenocarcinoma	0,68 (0,16-2,96)	0,604	
Modelo 3			0,267
AP tamanho (ref: <20 mm)	1		
≥20 mm	1,63 (0,44-6,10)	0,468	
% da profundidade da infiltração do colo (ref: ≤2/3)	1		
>2/3	3,06 (0,98-9,59)	0,055	
Embolização angiolímfática (ref: Negativa)	1		
Positiva	5,98 (1,76-20,36)	0,004	
Tipo histológico (ref: Escamoso)	1		
Adenocarcinoma	0,52 (0,13-2,11)	0,359	
Modelo 4			0,510
% da profundidade da infiltração do colo (ref: ≤2/3)	1		
>2/3	3,53 (1,21-10,33)	0,021	
Embolização angiolímfática (ref: Negativa)	1		
Positiva	6,82 (2,06-22,54)	0,002	
Tipo histológico (ref: Escamoso)	1		
Adenocarcinoma	0,57 (0,14-2,28)	0,426	

H-L: teste de Hosmer-Lemeshow para adequação do modelo de regressão

Cinza = fator de ajuste

Azul = Variáveis excluídas

Anexo J - Resultados da imunohistoquímica segundo status linfonodal das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Status linfonodal				Valor de p
	N0		N+		
	n	%	n	%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	12,07	23,57	10,52	20,98	0,873 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	0	(0-100)	
0%	52	80,0%	13	20,0%	0,847 ¹
>0%	44	78,6%	12	21,4%	
<10%	72	81,8%	16	18,2%	0,271 ¹
≥10%	24	72,7%	9	27,3%	
Vimentina					
Negativo	66	79,5%	17	20,5%	0,943 ¹
Positivo	30	78,9%	8	21,1%	
Vimentina detalhada					
Negativo	66	79,5%	17	20,5%	1
Positivo Focal < 50%	19	79,2%	5	20,8%	
Positivo difuso > 50%	11	78,6%	3	21,4%	
E-caderina					
Preservada	82	77,4%	24	22,6%	0,192 ²
Reduzida	14	93,3%	1	6,7%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina)					
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	58	77,3%	17	22,7%	0,86 ²
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida)	32	82,1%	7	17,9%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida)	6	85,7%	1	14,3%	
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	58	77,3%	17	22,7%	0,487 ¹
Presente + Parcial (vimentina positiva e/ou perda de e-caderina)	38	82,6%	8	17,4%	
Catenina beta membrana					
Preservada	84	77,8%	24	22,2%	0,299 ²
Reduzida	12	92,3%	1	7,7%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina/catenina)					
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	55	76,4%	17	23,6%	0,606 ²
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida ou catenina reduzida)	38	82,6%	8	17,4%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida e catenina reduzida)	3	100,0%	0	0,0%	
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	55	76,4%	17	23,6%	0,331 ¹
Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	41	83,7%	8	16,3%	
L1CAM > 0 e vimentina					
L1CAM<0 e vimentina positiva ou negativa	75	80,6%	18	19,4%	0,518 ¹
L1CAM>0 e vimentina positiva	21	75,0%	7	25,0%	
L1CAM<0 e vimentina negativa	43	78,2%	12	21,8%	0,774 ¹
L1CAM>0 ou vimentina positiva	53	80,3%	13	19,7%	
L1CAM ≥10 e TEM (caderina/vimentina/catenina)					
L1CAM <10 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	47	75,8%	15	24,2%	0,325 ¹
L1CAM ≥ 10 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	48	83,1%	10	16,9%	
L1CAM ≥0 e TEM (e-caderina/vimentina/catenina)					
L1CAM < 0 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	36	75,0%	12	25,0%	0,339 ¹
L1CAM > 0 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	60	82,2%	13	17,8%	
ki67 (%)					
Média (DP)	45,89	23,91	47,00	22,03	0,822 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(15-90)	

Continua

Continuação

Característica (n = 121)	Status linfonodal				Valor de p
	N0		N+		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	7,41	21,21	10,06	24,98	0,961 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	0	(0-100)	
0%	42	77,8%	12	22,2%	0,759 ¹
>0%	21	80,8%	5	19,2%	
<10%	54	80,6%	13	19,4%	0,359 ¹
≥10%	9	69,2%	4	30,8%	
Vimentina					
Negativo	49	79,0%	13	21,0%	0,909 ¹
Positivo	14	77,8%	4	22,2%	
Vimentina detalhada					
Negativo	49	79,0%	13	21,0%	0,887 ²
Positivo Focal < 50%	9	75,0%	3	25,0%	
Positivo difuso > 50%	5	83,3%	1	16,7%	
E-caderina					
Preservada	51	76,1%	16	23,9%	0,28 ²
Reduzida	12	92,3%	1	7,7%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina)					
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	41	75,9%	13	24,1%	0,8 ²
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida)	18	85,7%	3	14,3%	
Presente (vimentina positiva e e-caderina reduzida)	4	80,0%	1	20,0%	
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	41	75,9%	13	24,1%	0,37 ¹
Presente + Parcial (vimentina positiva e/ou perda de e-caderina)	22	84,6%	4	15,4%	
Catenina beta membrana					
Preservada	54	77,1%	16	22,9%	0,68 ²
Reduzida	9	90,0%	1	10,0%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina/catenina)					
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	39	75,0%	13	25,0%	0,629
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida ou catenina reduzida)	22	84,6%	4	15,4%	
Presente (vimentina positiva e e-caderina reduzida e catenina reduzida)	2	100,0%	0	0,0%	
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	39	75,0%	13	25,0%	0,264
Presente + Parcial (vimentina positiva e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	24	85,7%	4	14,3%	
ki67 (%)					
Média (DP)	44,44	24,61	49,41	24,3	0,441 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(15-90)	
L1CAM > 0 e vimentina					
L1CAM<0 e vimentina positiva ou negativa	55	79,7%	14	20,3%	0,683 ²
L1CAM>0 e vimentina positiva	8	72,7%	3	27,3%	
L1CAM<0 e vimentina negativa	36	76,6%	11	23,4%	0,574 ¹
L1CAM>0 ou vimentina positiva	27	81,8%	6	18,2%	
L1CAM ≥10 e TEM (e-caderina/vimentina/catenina)					
L1CAM <10 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	35	74,5%	12	25,5%	0,264 ¹
L1CAM ≥ 10 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	28	84,8%	5	15,2%	
L1CAM ≥0 e TEM (e-caderina/vimentina/catenina)					
L1CAM < 0 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	29	72,5%	11	27,5%	0,172 ¹
L1CAM > 0 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	34	85,0%	6	15,0%	

Continua

Característica (n = 121)	Status linfonodal				Valor de p
	N0		N+		
	n	%	n	%	
Continuação					
Adenocarcinoma (n = 35)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	21,63	25,70	11,00	8,54	0,976 ³
Mediana (mín-máx)	6,00	(0-80)	10,00	(3-20)	
0%	9	100,0%	0	0,0%	0,287 ¹
>0%	23	88,5%	3	11,5%	
<10%	17	94,4%	1	5,6%	0,603 ²
≥10%	15	88,2%	2	11,8%	
Vimentina					
Negativo	16	88,9%	2	11,1%	1 ²
Positivo	16	94,1%	1	5,9%	
Vimentina detalhada					
Negativo	16	88,9%	2	11,1%	1
Positivo Focal < 50%	10	90,9%	1	9,1%	
Positivo difuso > 50%	6	100,0%	0	0,0%	
E-caderina					
Preservada	30	90,9%	3	9,1%	1 ²
Reduzida	2	100,0%	0	0,0%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina)					
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	16	88,9%	2	11,1%	1 ²
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida)	14	93,3%	1	6,7%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida)	2	100,0%	0	0,0%	
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada)	16	88,9%	2	11,1%	1 ²
Presente + Parcial (vimentina positiva e/ou perda de e-caderina)	16	94,1%	1	5,9%	
Catenina beta membrana					
Preservada	29	90,6%	3	9,4%	1 ²
Reduzida	3	100,0%	0	0,0%	
Transição epitélio-mesênquima (e-caderina/vimentina/catenina)					
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	15	88,2%	2	11,8%	1 ²
Parcial (vimentina positiva ou e-caderina reduzida ou catenina reduzida)	16	94,1%	1	5,9%	
Presente (vimentina positivo e e-caderina reduzida e catenina reduzida)	1	100,0%	0	0,0%	
Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	15	82,2%	2	11,8%	0,603 ²
Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	17	94,4%	1	5,6%	
ki67 (%)					
Média (DP)	47,74	22,21	46,67	20,82	0,926 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-90)	40,00	(30-70)	
L1CAM > 0 e vimentina					
L1CAM<0 e vimentina positiva ou negativa	19	90,5%	2	9,5%	1 ²
L1CAM>0 e vimentina positiva	13	92,9%	1	7,1%	
L1CAM<0 e vimentina negativa	6	100,0%	0	0,0%	1 ²
L1CAM>0 ou vimentina positiva	26	89,7%	3	10,3%	
L1CAM ≥10 e TEM (e-caderina/vimentina/catenina)					
L1CAM <10 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	11	91,7%	1	8,3%	1 ²
L1CAM ≥ 10 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	21	91,3%	2	8,7%	
L1CAM ≥0 e TEM (e-caderina/vimentina/catenina)					
L1CAM < 0 e TEM Ausente (vimentina negativa e e-caderina preservada e catenina preservada)	6	100,0%	0	0,0%	1 ²
L1CAM > 0 ou TEM Presente + Parcial (vimentina positivo e/ou e-caderina reduzida e/ou catenina reduzida)	26	89,7%	3	10,3%	

Continua

Característica (n = 121)	Status linfonodal				Conclusão Valor de p
	N0		N+		
	n	%	n	%	
Adenoescamoso (n = 6)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	0		11,80	10,35	NA
Mediana (mín-máx)	0	(0-0)	18,00	(0-20)	
0%	1	50,0%	1	50,0%	0,333 ²
>0%	0	0,0%	4	100,0%	
<10%	1	33,3%	2	66,7%	1 ²
≥10%	0	0,0%	3	100,0%	
Vimentina					
Negativo	1	33,3%	2	66,7%	1 ²
Positivo	0	0,0%	3	100,0%	
Vimentina detalhada					
Negativo	1	33,3%	2	66,7%	1
Positivo Focal < 50%	0	0,0%	1	100,0%	
Positivo difuso > 50%	0	0,0%	2	100,0%	
E-caderina					
Preservada	1	16,7%	5	83,3%	NA
Reduzida	0	0,0%	0	0,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	1	16,7%	5	83,3%	
Reduzida	0	0,0%	0	0,0%	NA
ki67 (%)					
Média (DP)	80,00		39,00	15,17	NA
Mediana (mín-máx)	80,00	(80-80)	30,00	(25-60)	
L1CAM e vimentina					
Outras combinações	1	33,3%	2	66,7%	1 ²
L1CAM+ e vimentina+	0	0,0%	3	100,0%	
L1CAM- e vimentina-	1	50,0%	1	50,0%	0,333 ²
L1CAM+ ou vimentina+	0	0,0%	4	100,0%	
Adenocarcinoma + Adenoescamoso (n = 41)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	20,97	25,58	11,50	9,07	0,829 ³
Mediana (mín-máx)	5,00	(0-80)	14,00	(0-20)	
0%	10	90,9%	1	9,1%	0,308 ¹
>0%	23	76,7%	7	23,3%	
<10%	18	85,7%	3	14,3%	0,454 ²
≥10%	15	75,0%	5	25,0%	
Vimentina					
Negativo	17	81,0%	4	19,0%	1 ²
Positivo	16	80,0%	4	20,0%	
Vimentina detalhada					
Negativo	17	81,0%	4	19,0%	1
Positivo Focal < 50%	10	83,3%	2	16,7%	
Positivo difuso > 50%	6	75,0%	2	25,0%	
E-caderina					
Preservada	31	79,5%	8	20,5%	1
Reduzida	2	100,0%	0	0,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	30	78,9%	8	21,1%	0,68
Reduzida	3	100,0%	0	0,0%	
ki67 (%)					
Média (DP)	48,75	22,58	41,88	16,46	0,363 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-90)	35,00	(25-70)	
L1CAM e vimentina					
Outras combinações	20	83,3%	4	16,7%	0,698 ²
L1CAM+ e vimentina+	13	76,5%	4	23,5%	
L1CAM- e vimentina-	7	87,5%	1	12,5%	1 ²
L1CAM+ ou vimentina+	26	78,8%	7	21,2%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; NA: não avaliável

Anexo K - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Variável (n = 121)	L1CAM%				Valor de p
	<10% n = 88		≥10% n = 33		
	n	%	n	%	
Vimentina					
Negativo	71	85,5%	12	14,5%	<0,001 ¹
Positivo	17	44,7%	21	55,3%	
E-caderina					
Preservada	75	75,0%	25	25,0%	0,493 ²
Reduzida	10	66,7%	5	33,3%	
Catenina beta membrana					
Preservada	76	74,5%	26	25,4%	0,683 ¹
Reduzida	9	69,2%	4	30,8%	
ki67 (%)					
Média (DP)	44,08	22,4	51,5	25,4	0,16 ³
Mediana (mín-máx)	40	(5-90)	40	(5-100)	
P53					
Selvagem	86	72,3%	33	27,7%	1 ²
Aberrante	2	100,0%	0	0,0%	
P16					
Negativo	2	66,7%	1	33,3%	1 ²
Positivo	86	72,9%	32	27,1%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	41,40	29,47	39,70	30,05	0,696
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	30,00	(0-90)	
<10%	3	75,0%	1	25,0%	0,930 ²
10-49%	51	72,9%	19	27,1%	
≥50%	32	71,1%	13	28,9%	0,846 ¹
≤60%	61	71,8%	24	28,2%	
>60%	25	73,5%	9	26,5%	0,476 ¹
≤10%	23	67,6%	11	32,4%	
>10%	63	74,1%	22	25,9%	0,968 ¹
≤50%	57	72,2%	22	27,8%	
>50%	29	72,5%	11	27,5%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	10	76,9%	3	23,1%	0,783 ²
Contornos infiltrativos em blocos	64	74,4%	22	25,6%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	12	66,7%	6	33,3%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,71	12,50	30,26	15,49	0,047 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-70)	29,00	(4-62)	
≤22 mm	40	76,9%	12	23,1%	0,343 ¹
>22 mm	47	69,1%	21	30,9%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	9,53	5,81	9,36	4,39	0,880 ³
Mediana (mín-máx)	9,00	(0,6-30)	9,00	(1,2-18)	
≤8 mm	42	75,0%	14	25,0%	0,699 ¹
>8 mm	46	71,9%	18	28,1%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	36	73,5%	13	26,5%	0,978 ¹
>50%	52	73,2%	19	26,8%	
≤1/3	21	77,8%	6	22,2%	0,812 ¹
>1/3 e ≤2/3	29	70,7%	12	29,3%	
>2/3	38	73,1%	14	26,9%	
Tipo histológico					
Escamoso	67	83,8%	13	16,3%	0,001 ²
Adenocarcinoma	18	51,4%	17	48,6%	
Adenoescamoso	3	50,0%	3	50,0%	<0,001 ¹
Escamoso	67	83,8%	13	16,3%	
Adenocarcinoma + adenoescamoso	21	51,2%	20	48,8%	

Continua

Variável (n = 121)	L1CAM%				Conclusão Valor de p
	<10% n = 88		≥10% n = 33		
	n	%	n	%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	10	58,8%	7	41,2%	0,358 ¹
Moderadamente diferenciado	54	76,1%	17	23,9%	
Pouco diferenciado	24	72,7%	9	27,3%	
Bem diferenciado	10	58,8%	7	41,2%	0,238 ²
Moderadamente/pouco diferenciado	78	75,0%	26	25,0%	
Bem/moderadamente diferenciado	64	72,7%	24	27,3%	
Pouco diferenciado	24	72,7%	9	27,3%	1 ³

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo L - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo carcinoma escamoso 1999-2017

Variável	L1CAM%				Valor de p
	<10%		≥10%		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
Vimentina					
Negativo	56	90,3%	6	9,7%	0,003 ¹
Positivo	11	61,1%	7	38,9%	
E-caderina					
Preservada	58	86,6%	9	13,4%	0,121 ²
Reduzida	9	69,2%	4	30,8%	
Catenina beta membrana					
Preservada	58	82,9%	12	17,1%	0,567 ²
Reduzida	9	90,0%	1	10,0%	
ki67 (%)					
Média (DP)	41,49	22,4	66,15	25	0,003 ³
Mediana (mín-máx)	40	(5-90)	70	(30-100)	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	46,62	29,38	49,23	30,40	0,766 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	40,00	(10-90)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	1 ²
10-49%	35	83,3%	7	16,7%	
≥50%	29	82,9%	6	17,1%	
≤60%	42	84,0%	8	16,0%	0,833 ¹
>60%	23	82,1%	5	17,9%	
≤10%	12	85,7%	2	14,3%	0,792 ¹
>10%	53	82,8%	11	17,2%	
≤50%	39	84,8%	7	15,2%	0,680 ¹
>50%	26	81,3%	6	18,8%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	4	100,0%	0	0,0%	1,000 ²
Contornos infiltrativos em blocos	50	83,3%	10	16,7%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	11	84,6%	2	15,4%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,70	12,78	30,65	17,36	0,204
Mediana (mín-máx)	24,50	(3-70)	30,00	(5-62)	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	10,40	5,88	9,75	4,80	0,769
Mediana (mín-máx)	10,00	(0,6-30)	9,00	(4-18)	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	13	81,2%	3	18,8%	0,887
>1/3 e ≤2/3	20	87,0%	3	13,0%	
>2/3	34	85,0%	6	15,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	2	100,0%	0	0,0%	0,461
Moderadamente diferenciado	42	87,5%	6	12,5%	
Pouco diferenciado	23	76,7%	7	23,3%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo M - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo L1CAM das mulheres com câncer de colo do útero, subtipo adenocarcinoma 1999-2017

Variável	L1CAM%				Valor de p
	<10% n = 88		≥10% n = 33		
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
Vimentina					
Negativo	12	66,7%	6	33,3%	0,094 ²
Positivo	6	35,3%	11	64,7%	
E-caderina					
Preservada	17	51,5%	16	48,5%	1 ²
Reduzida	1	50,0%	1	50,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	18	56,2%	14	43,8%	0,104
Reduzida	0	0,0%	3	100,0%	
ki67 (%)					
Média (DP)	52,7	20,8	42	20	0,128
Mediana (mín-máx)	45	(25-90)	40	(5-90)	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	22,22	21,84	33,53	28,05	0,190 ³
Mediana (mín-máx)	10,00	(0-80)	20,00	(0-80)	
<10%	2	66,7%	1	33,3%	0,317 ²
10-49%	14	58,3%	10	41,7%	
≥50%	2	25,0%	6	75,0%	0,338 ²
≤60%	17	54,8%	14	45,2%	
>60%	1	25,0%	3	75,0%	0,318 ²
≤10%	11	61,1%	7	38,9%	
>10%	7	41,2%	10	58,8%	0,330 ¹
≤50%	16	55,2%	13	44,8%	
>50%	2	33,3%	4	66,7%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	6	66,7%	3	33,3%	0,216
Contornos infiltrativos em blocos	11	50,0%	11	50,0%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	1	33,3%	2	66,7%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	22,80	12,27	30,17	15,84	0,173
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-42)	30,00	(4-55)	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	6,32	4,56	8,55	4,19	0,770
Mediana (mín-máx)	5,00	(0,6-18)	8,00	(1,2-17)	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	7	70,0%	3	30,0%	0,320
>1/3 e ≤2/3	8	50,0%	8	50,0%	
>2/3	3	33,3%	6	66,7%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	7	50,0%	7	50,0%	0,860
Moderadamente diferenciado	11	55,0%	9	45,0%	
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	
Adenoescamoso (n = 6)					
Vimentina					
Negativo	3	100,0%	0	0,0%	0,014 ¹
Positivo	0	0,0%	3	100,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	43,33	32,15	33,33	40,41	0,369 ³
Mediana (mín-máx)	30,00	(20-80)	10,00	(10-80)	
<10%	0	0,0%	0	0,0%	1 ²
10-49%	2	50,0%	2	50,0%	
≥50%	1	50,0%	1	50,0%	1 ²
≤60%	2	50,0%	2	50,0%	
>60%	1	50,0%	1	50,0%	0,400 ¹
≤10%	0	0,0%	2	100,0%	
>10%	3	75,0%	1	25,0%	1 ²
≤50%	2	50,0%	2	50,0%	
>50%	1	50,0%	1	50,0%	

Continua

Variável	L1CAM%				Conclusão Valor de p
	<10% n = 88		≥10% n = 33		
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma + Adenoescamoso (n = 41)					
Vimentina					
Negativo	15	71,4%	6	28,6%	0,013 ²
Positivo	6	30,0%	14	70,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	21	51,2%	20	48,8%	NA
Reduzida	0	0,0%	0	0,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	25,24	23,79	33,50	28,89	0,385
Mediana (mín-máx)	10,00	(0-80)	20,00	(0-80)	
<10%	2	66,7%	1	33,3%	0,392 ²
10-49%	16	57,1%	12	42,9%	
≥50%	3	30,0%	7	70,0%	0,410 ²
≤60%	19	54,3%	16	45,7%	
>60%	2	33,3%	4	66,7%	0,758 ²
≤10%	11	55,0%	9	45,0%	
>10%	10	47,6%	11	52,4%	0,387 ¹
≤50%	18	54,5%	15	45,5%	
>50%	3	37,5%	5	62,5%	

¹ Teste qui-quadrado de Pearson

² Teste exato de Fisher

³ Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; NA: não avaliável

Característica (n = 121)	L1CAM				Valor de p
	0% (53,7%) n = 65		>0% (46,3%) n = 56		
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	52,49	11,66	47,61	13,23	0,029 ³
Mediana (mín-máx)	53,00	(29-71)	47,00	(28-77)	
<50 anos	24	43,6%	31	56,4%	0,042 ¹
≥50 anos	41	62,1%	25	37,9%	
≤35 anos	6	28,6%	15	71,4%	0,011 ¹
>35 anos	59	59,0%	41	41,0%	
<65 anos	50	50,5%	49	49,5%	0,133 ¹
≥65 anos	15	68,2%	7	31,8%	
≤35 anos	6	28,6%	15	71,4%	0,024 ¹
36-64 anos	44	56,4%	34	43,6%	
≥65 anos	15	68,2%	7	31,8%	
FIGO 2018					
IA1	5	71,4%	2	28,6%	0,074 ²
IA2	3	37,5%	5	62,5%	
IB1	13	46,4%	15	53,6%	
IB2	21	65,6%	11	34,4%	
IB3	3	23,1%	10	76,9%	
IIA	3	100,0%	0	0,0%	
IIB	4	80,0%	1	20,0%	
IIIC	13	52,0%	12	48,0%	
FIGO 2009					
IA1	1	50,0%	1	50,0%	0,357 ²
IA2	0	0,0%	2	100,0%	
IB1	57	54,3%	48	45,7%	
IB2	3	37,5%	5	62,5%	
IIA	2	100,0%	0	0,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	24,29	12,98	26,90	14,35	0,427 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-70)	25,00	(3-62)	
≤22 mm	27	51,9%	25	48,1%	0,787 ¹
>22 mm	37	54,4%	31	45,6%	
<5 mm	1	25,0%	3	75,0%	0,117 ²
5-19 mm	20	52,6%	18	47,4%	
20-39 mm	36	62,1%	22	37,9%	
≥40 mm	7	35,0%	13	65,0%	
<5 mm	1	25,0%	3	75,0%	0,079 ²
5-39 mm	56	58,3%	40	41,7%	
≥40 mm	7	35,0%	13	65,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	10,18	6,05	8,67	4,57	0,193 ³
Mediana (mín-máx)	10,00	(0,6-30)	8,00	(1-20)	
≤8 mm	28	50,0%	28	50,0%	0,392 ¹
>8 mm	37	57,8%	27	42,2%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	25	51,0%	24	49,0%	0,566 ¹
>50%	40	56,3%	31	43,7%	
≤1/3	16	59,3%	11	40,7%	0,053 ¹
>1/3 e ≤2/3	16	39,0%	25	61,0%	
>2/3	33	63,5%	19	36,5%	
Parede livre de neoplasia (mm)					
Média (DP)	6,17	5,43	6,51	4,78	0,479 ³
Mediana (mín-máx)	4,50	(0-18)	5,00	(0-20)	
<5 mm	32	61,5%	20	38,5%	0,135 ¹
≥5 mm	32	47,8%	35	52,2%	
Tipo histológico					
Escamoso	54	67,5%	26	32,5%	<0,001 ²
Adenocarcinoma	9	25,7%	26	74,3%	
Adenoescamoso	2	33,3%	4	66,7%	
Escamoso	54	67,5%	26	32,5%	<0,001 ¹
Adenocarcinoma + adenoescamoso	11	26,8%	30	73,2%	

Continua

Continuação

Característica (n = 121)	L1CAM				Valor de p
	0% (53,7%) n = 65		>0% (46,3%) n = 56		
	n	%	n	%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	7	41,2%	10	58,8%	0,169 ¹
Moderadamente diferenciado	36	50,7%	35	49,3%	
Pouco diferenciado	22	66,7%	11	33,3%	
Bem diferenciado	7	41,2%	10	58,8%	0,263 ¹
Moderadamente/pouco diferenciado	58	55,8%	46	44,2%	
Bem/moderadamente diferenciado	43	48,9%	45	51,1%	0,080 ¹
Pouco diferenciado	22	66,7%	11	33,3%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	33	54,1%	28	45,9%	0,933 ¹
Positiva	32	53,3%	28	46,7%	
Negativa	33	54,1%	28	45,9%	0,991 ¹
Focal	19	52,8%	17	47,2%	
Multifocal/extracervical	13	54,2%	11	45,8%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	42,81	29,95	38,73	29,13	0,340 ³
Mediana (mín-máx)	35,00	(0-90)	30,00	(0-90)	
<10%	1	25,0%	3	75,0%	0,409 ²
10-49%	40	57,1%	30	42,9%	
≥50%	23	51,1%	22	48,9%	
≤60%	44	51,8%	41	48,2%	0,485 ¹
>60%	20	58,8%	14	41,2%	
≤10%	15	44,1%	19	55,9%	0,181 ¹
>10%	49	57,6%	36	42,4%	
≤50%	42	53,2%	37	46,8%	0,850 ¹
>50%	22	55,0%	18	45,0%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	41	49,4%	42	50,6%	0,373 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	20	64,5%	11	35,5%	
Extenso (neoplasia<estroma)	3	50,0%	3	50,0%	
Escasso	41	49,4%	42	50,6%	0,196 ¹
Moderado/extenso	23	62,2%	14	37,8%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	9	69,2%	4	30,8%	0,470 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	44	51,2%	42	48,8%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	10	55,6%	8	44,4%	
Vimentina					
Negativo	55	66,3%	28	33,7%	<0,001 ¹
Positivo	10	26,3%	28	73,7%	
E-caderina					
Preservada	57	53,8%	49	46,2%	0,974 ²
Perda da expressão	8	53,3%	7	46,7%	
Catenina beta membrana					
Preservada	57	52,8%	51	47,2%	0,550 ²
Reduzida	8	61,5%	5	38,5%	
ki67 (%)					
Média (DP)	42,34	21,27	50,45	25,21	0,075 ³
Escamoso (n = 80)					
Vimentina					
Negativo	47	75,8%	15	24,2%	0,003 ¹
Positivo	7	38,9%	11	61,1%	
E-caderina					
Preservada	47	70,1%	20	29,9%	0,251 ¹
Reduzida	7	53,8%	6	46,2%	
Catenina beta membrana					
Preservada	46	65,7%	24	34,3%	0,486 ²
Reduzida	8	80,0%	2	20,0%	

Continua

Característica (n = 121)	L1CAM				Valor de p
	0%		>0%		
	n	%	n	%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	46,42	30,26	48,40	27,94	0,808 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	50,00	(10-90)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	0,64 ²
10-49%	30	71,4%	12	28,6%	
≥50%	22	62,9%	13	37,1%	
≤60%	34	68,0%	16	32,0%	0,990 ¹
>60%	19	67,9%	9	32,1%	
≤10%	9	64,3%	5	35,7%	0,746 ¹
>10%	44	68,8%	20	31,3%	
≤50%	32	69,6%	14	30,4%	0,714 ¹
>50%	21	65,6%	11	34,4%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	4	100,0%	0	0,0%	0,231 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	38	63,3%	22	36,7%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	10	76,9%	3	23,1%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,88	12,68	26,90	15,79	0,412 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(5-70)	27,50	(3-62)	
≤22 mm	24	66,7%	12	33,3%	0,942 ¹
>22 mm	29	67,4%	14	32,6%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	10,63	6,05	9,60	4,93	0,516 ³
Mediana (mín-máx)	11,00	(0,6-30)	9,00	(1,3-20)	
≤8 mm	21	67,7%	10	32,3%	0,925 ¹
>8 mm	33	68,8%	15	31,3%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	17	65,4%	9	34,6%	0,691 ¹
>50%	37	69,8%	16	30,2%	
≤1/3	11	68,8%	5	31,3%	0,316 ¹
>1/3 e ≤2/3	13	56,5%	10	43,5%	
>2/3	30	75,0%	10	25,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	1	50,0%	1	50,0%	0,827 ¹
Moderadamente diferenciado	32	66,7%	16	33,3%	
Pouco diferenciado	21	70,0%	9	30,0%	
Bem diferenciado	1	50,0%	1	50,0%	0,593 ¹
Moderadamente/pouco diferenciado	53	67,9%	25	32,1%	
Bem/moderadamente diferenciado	33	66,0%	17	34,0%	0,712 ¹
Pouco diferenciado	21	70,0%	9	30,0%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
Vimentina					
Negativo	6	33,3%	12	66,7%	0,289 ¹
Positivo	3	17,6%	14	82,4%	
E-caderina					
Preservada	8	24,2%	25	75,8%	0,454 ²
Reduzida	1	50,0%	1	50,0%	
Catenina beta membrana					
Preservada	9	28,1%	23	71,9%	0,553
Reduzida	0	0,0%	3	100,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	18,89	30,26	30,77	27,85	0,375 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	20,00	(0-80)	
<10%	0	0,0%	3	100,0%	0,067 ²
10-49%	9	37,5%	15	62,5%	
≥50%	0	0,0%	8	100,0%	
≤60%	9	29,0%	22	71,0%	0,211 ¹
>60%	0	0,0%	4	100,0%	
≤10%	6	33,3%	12	66,7%	0,443 ²
>10%	3	17,6%	14	82,4%	
≤50%	9	31,0%	20	69,0%	0,113 ¹
>50%	0	0,0%	6	100,0%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	5	55,6%	4	44,4%	0,079 ²
Contornos infiltrativos em blocos	4	18,2%	18	81,8%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	0	0,0%	3	100,0%	

Continua

Característica (n = 121)	L1CAM				Valor de p
	0%		>0%		
	n	%	n	%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	24,68	16,07	27,04	14,06	0,806 ³
Mediana (mín-máx)	28,00	(0,6-42)	24,50	(4-55)	
≤22 mm	3	20,0%	12	80,0%	0,503 ¹
>22 mm	6	30,0%	14	70,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	7,28	5,73	7,45	4,08	0,806 ³
Mediana (mín-máx)	5,00	(0,6-18)	6,70	(1-17)	
≤8 mm	6	26,1%	17	73,9%	0,540 ¹
>8 mm	3	25,0%	9	75,0%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	7	35,0%	13	65,0%	1 ¹
>50%	2	13,3%	13	86,7%	
≤1/3	4	40,0%	6	60,0%	0,465 ¹
>1/3 e ≤2/3	3	18,8%	13	81,3%	
>2/3	2	22,2%	7	77,8%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	6	42,9%	8	57,1%	0,145 ²
Moderadamente diferenciado	3	15,0%	17	85,0%	
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	
Bem diferenciado	6	42,9%	8	57,1%	0,112 ²
Moderadamente/pouco diferenciado	3	14,3%	18	85,7%	
Bem/moderadamente diferenciado	9	26,5%	25	73,5%	0,551 ¹
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	
Adenoescamoso (n = 6)					
Vimentina					
Negativo	2	66,7%	1	33,3%	0,400 ²
Positivo	0	0,0%	3	100,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	55,00	35,36	30,00	33,67	0,233 ³
Mediana (mín-máx)	55,00	(30-80)	15,00	(10-80)	
<10%	0	0,0%	0	0,0%	1 ²
10-49%	1	25,0%	3	75,0%	
≥50%	1	50,0%	1	50,0%	
≤60%	1	25,0%	3	75,0%	1 ²
>60%	1	50,0%	1	50,0%	
≤10%	0	0,0%	2	100,0%	0,467 ²
>10%	2	50,0%	2	50,0%	
≤50%	1	25,0%	3	75,0%	1 ²
>50%	1	50,0%	1	50,0%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	0	0,0%	0	0,0%	0,493 ²
Contornos infiltrativos em blocos	2	50,0%	2	50,0%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	0	0,0%	2	100,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	33,50	3,54	26,00	6,83	0,165 ³
Mediana (mín-máx)	33,50	(31-36)	27,00	(17-33)	
≤22 mm	0	0,0%	1	100,0%	1 ²
>22 mm	2	40,0%	3	60,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	11,00	7,07	10,75	4,03	0,814 ³
Mediana (mín-máx)	11,00	(6-16)	11,00	(6-15)	
≤8 mm	1	50,0%	1	50,0%	1 ²
>8 mm	1	25,0%	3	75,0%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	1	33,3%	2	66,7%	1 ²
>50%	1	33,3%	2	66,7%	
≤1/3	1	100,0%	0	0,0%	0,600 ²
>1/3 e ≤2/3	0	0,0%	2	100,0%	
>2/3	1	33,3%	2	66,7%	

Continua

Característica (n = 121)	L1CAM				Conclusão Valor de p
	0%		>0%		
	n	%	n	%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	1 ²
Moderadamente diferenciado	1	33,3%	2	66,7%	
Pouco diferenciado	1	50,0%	1	50,0%	
Bem diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	1 ²
Moderadamente/pouco diferenciado	2	40,0%	3	60,0%	
Bem/moderadamente diferenciado	1	25,0%	3	75,0%	1 ²
Pouco diferenciado	1	50,0%	1	50,0%	
Adenocarcinoma + Adenoescamoso (n = 41)					
Vimentina					
Negativo	8	38,1%	13	61,9%	0,095 ¹
Positivo	3	15,0%	17	85,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	25,45	22,07	30,67	28,03	0,771 ³
Mediana (mín-máx)	10,00	(10-80)	20,00	(0-80)	
<10%	0	0,0%	3	100,0%	0,203 ²
10-49%	10	35,7%	18	64,3%	
≥50%	1	10,0%	9	90,0%	
≤60%	10	28,6%	25	71,4%	0,543 ¹
>60%	1	16,7%	5	83,3%	
≤10%	6	30,0%	14	70,0%	0,743 ²
>10%	5	23,8%	16	76,2%	
≤50%	10	30,3%	23	69,7%	0,308 ¹
>50%	1	12,5%	7	87,5%	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo; NA: não avaliável

Anexo N - Características clínico-patológicas e imunohistoquímicas segundo vimentina das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Vimentina				Valor de p
	Negativo n = 83 (68,6%)		Positivo n = 38 (31,4%)		
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	51,04	12,85	48,47	11,99	0,309 ³
Mediana (mín-máx)	52,00	(28-77)	47,00	(29-69)	
<50 anos	34	61,8%	21	38,2%	0,143 ¹
≥50 anos	49	74,2%	17	25,8%	
≤35 anos	14	66,7%	7	33,3%	0,834 ¹
>35 anos	69	69,0%	31	31,0%	
<65 anos	66	66,7%	33	33,3%	0,332 ¹
≥65 anos	17	77,3%	5	22,7%	
≤35 anos	14	66,7%	7	33,3%	0,625 ¹
36-64 anos	52	66,7%	26	33,3%	
≥65 anos	17	77,3%	5	22,7%	
FIGO 2018					
IA1	5	71,4%	2	28,6%	0,068 ²
IA2	8	100,0%	0	0,0%	
IB1	20	71,4%	8	28,6%	
IB2	20	62,5%	12	37,5%	
IB3	5	38,5%	8	61,5%	
IIA	3	100,0%	0	0,0%	
IIB	5	100,0%	0	0,0%	
IIIC	17	68,0%	8	32,0%	
FIGO 2009					
IA1	2	100,0%	0	0,0%	0,572 ²
IA2	2	100,0%	0	0,0%	
IB1	72	68,6%	33	31,4%	
IB2	4	50,0%	4	50,0%	
IIA	1	50,0%	1	50,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,51	11,52	29,83	16,73	0,060 ³
Mediana (mín-máx)	24,50	(3-50)	30,00	(0,6-70)	
≤22 mm	39	75,0%	13	25,0%	0,170 ¹
>22 mm	43	63,2%	25	36,8%	
<5 mm	2	50,0%	2	50,0%	0,066 ²
5-19 mm	28	73,7%	10	26,3%	
20-39 mm	43	74,1%	15	25,9%	
≥40 mm	9	45,0%	11	55,0%	
<5 mm	2	50,0%	2	50,0%	0,025 ²
5-39 mm	71	74,0%	25	26,0%	
≥40 mm	9	45,0%	11	55,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	9,84	5,68	8,73	4,90	0,344 ³
Mediana (mín-máx)	9	(0,6-30)	8,50	(0,6-18)	
≤8 mm	37	66,1%	19	33,9%	0,618 ¹
>8 mm	45	70,3%	19	29,7%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	32	65,3%	17	34,7%	0,554 ¹
>50%	50	70,4%	21	29,6%	
≤1/3	18	66,7%	9	33,3%	0,843 ¹
>1/3 e ≤2/3	27	65,9%	14	34,1%	
>2/3	37	71,2%	15	28,8%	
Parede livre de neoplasia (mm)					
Média (DP)	6,22	5,32	6,55	4,73	0,500 ³
Mediana (mín-máx)	5,00	(0-18)	6,00	(0-20)	
<5 mm	36	69,2%	16	30,8%	0,810 ¹
≥5 mm	45	67,2%	22	32,8%	
Tipo histológico					
Escamoso	62	77,5%	18	22,5%	0,010 ²
Adenocarcinoma	18	51,4%	17	48,6%	
Adenoescamoso	3	50,0%	3	50,0%	
Escamoso	62	77,5%	18	22,5%	0,003 ¹
Adenocarcinoma + adenoescamoso	21	51,2%	20	48,8%	

Continua

Continuação

Característica (n = 121)	Vimentina				Valor de p
	Negativo n = 83 (68,6%)		Positivo n = 38 (31,4%)		
	n	%	n	%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	9	52,9%	8	47,1%	0,317 ¹
Moderadamente diferenciado	51	71,8%	20	28,2%	
Pouco diferenciado	23	69,7%	10	30,3%	
Bem diferenciado	9	52,9%	8	47,1%	0,134 ¹
Moderadamente/pouco diferenciado	74	71,2%	30	28,8%	
Bem/moderadamente diferenciado	60	68,2%	28	31,8%	0,873 ¹
Pouco diferenciado	23	69,7%	10	30,3%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	37	60,7%	24	39,3%	0,058 ¹
Positiva	46	76,7%	14	23,3%	
Negativa	37	60,7%	24	39,3%	0,156 ¹
Focal	27	75,0%	9	25,0%	
Multifocal/extracervical	19	79,2%	5	20,8%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	43,70	29,64	35,00	28,73	0,112 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	25,00	(0-90)	
<10%	3	75,0%	1	25,0%	0,628 ²
10-49%	45	64,3%	25	35,7%	
≥50%	33	73,3%	12	26,7%	
≤60%	54	63,5%	31	36,5%	0,093 ¹
>60%	27	79,4%	7	20,6%	
≤10%	19	55,9%	15	44,1%	0,071 ¹
>10%	62	72,9%	23	27,1%	
≤50%	51	64,6%	28	35,4%	0,248 ¹
>50%	30	75,0%	10	25,0%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	56	67,5%	27	32,5%	0,832 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	21	67,7%	10	32,3%	
Extenso (neoplasia<estroma)	5	83,3%	1	16,7%	
Escasso	56	67,5%	27	32,5%	0,761 ¹
Moderado/extenso	26	70,3%	11	29,7%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	7	53,8%	6	46,2%	0,386 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	61	70,9%	25	29,1%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	11	61,1%	7	38,9%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	4,83	13,32	26,87	31,28	<0,001 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	14,00	(0-10)	
0%	55	84,6%	10	15,4%	<0,001 ¹
>0%	28	50,0%	28	50,0%	
<10%	71	80,7%	17	19,3%	<0,001 ¹
≥10%	12	36,4%	21	63,6%	
E-caderina					
Preservada	75	70,8%	31	29,2%	0,174 ²
Perda da expressão	8	53,3%	7	46,7%	
Catenina beta membrana					
Preservada	75	69,4%	33	30,6%	0,562 ²
Reduzida	8	61,5%	5	38,5%	
P53					
Selvagem	82	68,9%	37	31,1%	0,531 ²
Aberrante	1	50,0%	1	50,0%	
P16					
Negativo	2	66,7%	1	33,3%	1 ²
Positivo	81	68,6%	37	31,4%	
ki67 (%)					
Média (DP)	47,41	23,56	43,24	23,25	0,349 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(5-90)	

Continua

Continuação

Característica	Vimentina				Valor de p
	Negativo n = 62		Positivo n = 18		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	22,89	11,17	31,58	19,12	0,093 ³
Mediana (mín-máx)	22,40	(3-50)	32,00	(8-70)	
≤22 mm	30	83,3%	6	16,7%	0,236 ¹
>22 mm	31	72,1%	12	27,9%	
<5 mm	1	100,0%	0	0,0%	0,047 ²
5-19 mm	22	78,6%	6	21,4%	
20-39 mm	33	84,6%	6	15,4%	
≥40 mm	5	45,5%	6	54,5%	
<5 mm	1	100,0%	0	0,0%	0,024 ²
5-39 mm	55	82,1%	12	17,9%	
≥40 mm	5	45,5%	6	54,5%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	10,57	5,9	9,4	5,04	0,508 ³
Mediana (mín-máx)	10	(0,6-30)	9,00	(1,9-18)	
≤8 mm	24	77,4%	7	22,6%	0,972 ¹
>8 mm	37	77,1%	11	22,9%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	20	76,9%	6	23,1	0,965 ¹
>50%	41	77,4%	12	22,6%	
≤1/3	12	75,0%	4	25,0%	0,834 ¹
>1/3 e ≤2/3	17	73,9%	6	26,1%	
>2/3	32	80,0%	8	20,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	2	100,0%	0	0,0%	0,754 ¹
Moderadamente diferenciado	38	79,2%	10	20,8%	
Pouco diferenciado	22	73,3%	8	26,7%	
Bem/moderadamente diferenciado	40	80,0%	10	20,0%	0,583 ¹
Pouco diferenciado	22	73,3%	8	26,7%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	24	68,6%	11	31,4%	0,92 ¹
Positiva	38	84,4%	7	15,6%	
Negativa	24	68,6%	11	31,4%	0,27 ¹
Focal	24	82,8%	5	17,2%	
Multifocal/extracervical	14	87,5%	2	12,5%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	47,16	29,63	46,66	29,30	0,99 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0 - 90)	40,00	(10 - 90)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	1 ²
10-49%	32	76,2%	10	23,8%	
≥50%	27	77,1%	8	22,9%	
≤60%	37	74,0%	13	26,0%	0,413 ¹
>60%	23	82,1%	5	17,9%	
≤10%	11	78,6%	3	21,4%	1 ²
>10%	49	76,6%	15	23,4%	
≤50%	35	76,1%	11	23,9%	0,834 ¹
>50%	25	78,1%	7	21,9%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	3	75,0%	1	25,0%	1 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	46	76,7%	14	23,3%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	10	76,9%	3	23,1%	
E-caderina					
Preservada	54	80,6%	13	19,4%	0,132 ²
Perda da expressão	8	61,5%	5	38,5%	
Catenina beta citoplasmática					
Preservada	55	78,6%	15	21,4%	0,686 ²
Reduzida	7	70,0%	3	30,0%	
ki67 (%)					
Média (DP)	43,80	23,10	51,00	28,00	0,387 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	50,00	(10-90)	

Continua

Característica	Vimentina				Conclusão Valor de p
	Negativo n = 18		Positivo n = 17		
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	24,8	13,1	28,1	15,80	0,540 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(4-47)	30,00	(0,6-55)	
≤22 mm	8	53,3%	7	46,7%	0,845 ¹
>22 mm	10	50,0%	10	50,0%	
<5 mm	1	33,3%	2	66,7%	0,892 ²
5-19 mm	5	55,6%	4	44,4%	
20-39 mm	8	57,1%	6	42,9%	
≥40 mm	4	44,4%	5	55,6%	
<5 mm	1	33,3%	2	66,7%	0,662 ²
5-39 mm	13	56,5%	10	43,5%	
≥40 mm	4	44,4%	5	55,6%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	7,44	4,34	7,37	4,70	0,807 ³
Mediana (mín-máx)	7,7	(1-18)	6,00	(0,6-17)	
≤8 mm	11	47,8%	12	52,2%	0,555 ¹
>8 mm	7	58,3%	5	41,7%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	10	50,0%	10	50,0%	0,845 ¹
>50%	8	53,3%	7	46,7%	
≤1/3	5	50,0%	5	50,0%	0,847 ¹
>1/3 e ≤2/3	9	56,2%	7	43,8%	
>2/3	4	44,4%	5	55,6%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	6	42,9%	8	57,1%	0,389 ¹
Moderadamente diferenciado	12	60,0%	8	40,0%	
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	
Bem/moderadamente diferenciado	18	52,9%	16	47,1%	0,486 ¹
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	13	50,0%	13	50,0%	1 ²
Positiva	5	55,6%	4	44,4%	
Negativa	13	50,0%	13	50,0%	0,735 ¹
Focal	2	40,0%	3	60,0%	
Multifocal/extracervical	3	75,0%	1	25,0%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	32,22	27,98	22,94	22,01	0,398 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0-80)	10,00	(0-80)	
<10%	2	66,7%	1	33,3%	0,659 ²
10-49%	11	45,8%	13	54,2%	
≥50%	5	62,5%	3	37,5%	
≤60%	15	48,4%	16	51,6%	0,603 ²
>60%	3	75,0%	1	25,0%	
≤10%	8	44,4%	10	55,6%	0,395 ¹
>10%	10	58,8%	7	41,2%	
≤50%	14	48,3%	15	51,7%	0,658 ²
>50%	4	66,7%	2	33,3%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	4	44,4%	5	55,6%	0,771 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	12	54,5%	10	45,5%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	1	33,3%	2	66,7%	
E-caderina					
Preservada	18	54,4%	15	45,5%	0,229 ²
Perda da expressão	0	0,0%	2	100,0%	
Catenina beta citoplasmática					
Preservada	17	53,1%	15	46,9%	0,603 ²
Reduzida	1	33,3%	2	66,7%	
ki67 (%)					
Média (DP)	58,30	22,00	35,00	14,20	0,005 ³
Mediana (mín-máx)	65,00	(20-90)	40,00	(5-60)	

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo O - Características clínico-patológicas e imunohistoquímicas segundo vimentina detalhada das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Vimentina						Valor de p
	Negativo n = 83 (68,6%)		Positivo Focal <50% n = 24 (19,8)		Positivo Difuso >50% n = 14 (11,6%)		
	n	%	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)							
<50 anos	34	61,8%	12	21,8%	9	16,4%	0,237 ¹
≥50 anos	49	74,2%	12	18,2%	5	7,6%	
FIGO 2018							
≤35 anos	14	66,7%	4	19,0%	3	14,3%	0,867 ¹
36-64 anos	52	66,7%	16	20,5%	10	12,8%	
≥65 anos	17	77,3%	4	18,2%	1	4,5%	
IA1	5	71,4%	1	14,3%	1	14,3%	0,31 ²
IA2	8	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IB1	20	71,4%	4	14,3%	4	14,3%	
IB2	20	62,5%	10	31,2%	2	6,2%	
IB3	5	38,5%	4	30,8%	4	30,8%	
IIA	3	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IIB	5	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
IIIC	17	68,0%	5	20,0%	3	12,0%	
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	23,51	11,52	27,80	14,39	33,17	20,20	0,156 ⁴
Mediana (mín-máx)	24,50	(3-50)	29,50	(0,6-55)	32,00	(4-70)	
≤22 mm	39	75,0%	8	15,4%	5	9,6%	0,386 ¹
>22 mm	43	63,2%	16	23,5%	9	13,2%	
<5 mm	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%	0,128 ²
5-19 mm	28	73,7%	6	15,8%	4	10,5	
20-39 mm	43	74,1%	11	19,0%	4	6,9%	
≥40 mm	9	45,0%	6	30,0%	5	25,0%	
<5 mm	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%	0,042 ²
5-39 mm	71	74,0%	17	17,7%	8	8,3%	
≥40 mm	9	45,0%	6	30,0%	5	25,0%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	9,84	5,68	7,9	4,77	10,14	4,96	0,230 ⁴
Mediana (mín-máx)	9	(0,6-30)	6,50	(0,6-17)	9,50	(1,2-18)	
% da profundidade da infiltração do colo							
≤1/3	18	66,7%	6	22,2%	3	11,1%	0,845 ¹
>1/3 e ≤2/3	27	65,9%	10	24,4%	4	9,8%	
>2/3	37	71,2%	8	15,4%	7	13,5%	
Tipo histológico							
Escamoso	62	77,5%	12	15,0%	6	7,5%	0,020 ²
Adenocarcinoma	18	51,4%	11	31,4%	6	17,1%	
Adenoescamoso	3	50,0%	1	16,7%	2	33,3%	
Escamoso	62	77,5%	12	15,0%	6	7,5%	0,012 ¹
Adenocarcinoma + adenoescamoso	21	51,2%	12	29,3%	8	19,5%	
Grau histológico							
Bem diferenciado	9	52,9%	5	29,4%	3	17,6%	0,431 ¹
Moderadamente diferenciado	51	71,8%	14	19,7%	6	8,5%	
Pouco diferenciado	23	69,7%	5	15,2%	5	15,2%	
Embolização angiolinfática							
Negativa	37	60,7%	17	27,9%	7	11,5%	0,089 ¹
Positiva	46	76,7%	7	11,7%	7	11,7%	
Negativa	37	60,7%	17	27,9%	7	11,5%	0,268 ¹
Focal	27	75,0%	4	11,1%	5	13,9%	
Multifocal/extracervical	19	79,2%	3	12,5%	2	8,3%	

Continua

Continuação

Característica (n = 121)	Vimentina						Valor de p
	Negativo n = 83 (68,6%)		Positivo Focal <50% n = 24 (19,8)		Positivo Difuso >50% n = 14 (11,6%)		
	n	%	n	%	n	%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	43,70	29,64	31,20	28,63	41,42	28,78	0,151 ⁴
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	20,00	(0-90)	35	(10-90)	
<10%	3	75,0%	1	25,0%	0	0,0%	0,611 ²
10-49%	45	64,3%	17	24,3%	8	11,4%	
≥50%	33	73,3%	6	13,3%	6	13,3%	
≤60%	54	63,5%	20	23,5%	11	12,9%	0,251 ¹
>60%	27	79,4%	4	11,8%	3	8,8%	
≤10%	19	55,9%	11	32,4%	4	11,8%	0,099 ¹
>10%	62	72,9%	13	15,3%	10	11,8%	
Frente de infiltração neoplásica							
Contornos expansivos	7	53,8%	4	30,8%	2	15,4%	0,593 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	61	70,9%	16	18,6%	9	10,5%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	11	61,1%	4	22,2%	3	16,7%	
L1CAM (%)							
Média (DP)	4,83	13,32	25	33,83	30,07	27,22	<0,001 ⁴
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	7,50	(0-100)	20	(0-70)	
0%	55	84,6%	8	12,3%	2	3,1%	<0,001 ¹
>0%	28	50,0%	16	28,6%	12	21,4%	
<10%	71	80,7%	12	13,6%	5	5,7%	<0,001 ¹
≥10%	12	36,4%	12	36,4%	9	27,3%	
E-caderina							
Preservada	75	70,8%	19	17,9%	12	11,3%	0,296 ²
Perda da expressão	8	53,3%	5	33,3%	2	13,3%	
Catenina beta membrana							
Preservada	75	69,4%	20	18,5%	13	12,0%	0,651 ²
Reduzida	8	61,5%	4	30,8%	1	7,7%	
P53							
Selvagem	82	68,9%	24	20,2%	13	10,9%	0,257 ²
Aberrante	1	50,0%	0	0,0%	1	50,0%	
P16							
Negativo	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%	0,681 ²
Positivo	81	68,6%	23	19,5%	14	11,9%	
ki67 (%)							
Média (DP)	47,41	23,56	43,91	26,79	42,14	16,72	0,645 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(5-90)	40	(20-90)	

Continua

Continuação

Característica	Vimentina						Valor de p
	Negativo n = 61		Positivo Focal <50% n = 12		Positivo Difuso >50% n = 6		
	n	%	n	%	n	%	
Escamoso (n = 79)							
Tamanho do tumor (mm)							
Média (DP)	22,89	11,17	23,04	12,13	48,66	19,87	0,010 ⁴
Mediana (mín-máx)	22,40	(3-50)	26,00	(8-40)	52,00	(15-70)	
<5 mm	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,002 ²
5-19 mm	22	78,6%	5	17,9%	1	3,6%	
20-39 mm	33	84,6%	6	15,4%	0	0,0%	
≥40 mm	5	45,5%	1	9,1%	5	45,5%	
<5 mm	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	<0,001 ²
5-39 mm	55	82,1%	11	16,4%	1	1,5%	
≥40 mm	5	45,5%	1	9,1%	5	45,5%	
Profundidade de infiltração (mm)							
Média (DP)	10,57	5,9	7,35	4,40	13,50	3,72	0,039 ⁴
Mediana (mín-máx)	10	(0,6-30)	6,00	(1,9-15,2)	13,5	(9-18)	
≤8 mm	24	77,4%	7	22,6%	0	0,0%	0,051 ¹
>8 mm	37	77,1%	5	10,4%	6	12,5%	
% da profundidade da infiltração do colo							
≤1/3	12	75,0%	4	25,0%	0	0,0%	0,185 ¹
>1/3 e ≤2/3	17	73,9%	5	21,7%	1	4,3%	
>2/3	32	80,0%	3	7,5%	5	12,5%	
Grau histológico							
Bem diferenciado	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,609 ¹
Moderadamente diferenciado	38	79,2%	8	16,7%	2	4,2%	
Pouco diferenciado	22	73,3%	4	13,3%	4	13,3%	
Embolização angiolinfática							
Negativa	24	68,6%	9	25,7%	2	5,7%	0,057 ²
Positiva	38	84,4%	3	6,7%	4	8,9%	
Negativa	24	68,6%	9	25,7%	2	5,7%	0,228 ¹
Focal	24	82,8%	2	6,9%	3	10,3%	
Multifocal/extracervical	14	87,5%	1	6,2%	1	6,2%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)							
Média (DP)	47,16	29,63	42,50	30,48	55,00	27,38	0,675 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	35,00	(10-90)	55,00	(20-0)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,565 ²
10-49%	32	76,2%	8	19,0%	2	4,8%	
≥50%	27	77,1%	4	11,4%	4	11,4%	
Frente de infiltração neoplásica							
Contornos expansivos	3	75,0%	1	25,0%	0	0,0%	0,601 ¹
Contornos infiltrativos em blocos	46	76,7%	8	13,3%	6	10,0%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	10	76,9%	3	23,1%	0	0,0%	
E-caderina							
Preservada	54	80,6%	9	13,4%	4	6,0%	0,234 ²
Perda da expressão	8	61,5%	3	23,1%	2	15,4%	
Catenina beta citoplasmática							
Preservada	55	78,6%	10	14,3%	5	7,1%	0,569 ²
Reduzida	7	70,0%	2	20,0%	1	10,0%	
L1CAM (%)							
Média (DP)	3,2	12,32	25,2	41,51	22,66	26,24	0,002
Mediana (mín-máx)	0	(0-90)	0,50	(0-100)	12,50	(0-60)	
<10%	56	83,6%	8	11,9%	3	4,5%	0,011 ²
≥10%	6	46,2%	4	30,8%	3	23,1%	
ki67 (%)							
Média (DP)	43,80	23,10	51,66	32,42	50,00	21,90	0,681 ⁴
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	45,00	(10-90)	50,00	(30-90)	

Continua

Característica	Vimentina						Valor de p	Conclusão
	Negativo n = 18		Positivo Focal <50% n = 11		Positivo Difuso >50% n = 6			
	n	%	n	%	n	%		
Adenocarcinoma (n = 35)								
Tamanho do tumor (mm)								
Média (DP)	24,8	13,1	33,1	16,02	19,08	11,60	0,139 ³	
Mediana (mín-máx)	25,00	(4-47)	35,00	(0,6-55)	19,00	(4-32)		
≤22 mm	8	53,3%	3	20,0%	4	26,7%	0,316 ¹	
>22 mm	10	50,0%	8	40,0%	2	10,0%		
<5 mm	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%	0,222 ²	
5-39 mm	13	56,5%	5	21,7%	5	21,7%		
≥40 mm	4	44,4%	5	55,6%	0	0,0%		
Profundidade de infiltração (mm)								
Média (DP)	7,44	4,34	8,02	5,30	6,16	3,58	0,861 ³	
Mediana (mín-máx)	7,7	(1-18)	6,00	(0,6-17)	5,5	(1,2-12)		
≤8 mm	11	47,8%	7	30,4%	5	21,7%	0,795 ¹	
>8 mm	7	58,3%	4	33,3%	1	8,3%		
% da profundidade da infiltração do colo								
≤1/3	5	50,0%	2	20,0%	3	30,0%	0,739 ¹	
>1/3 e ≤2/3	9	56,2%	5	31,2%	2	12,5%		
>2/3	4	44,4%	4	44,4%	1	11,1%		
Grau histológico								
Bem diferenciado	6	42,9%	5	35,7%	3	21,4%	0,573 ¹	
Moderadamente diferenciado	12	60,0%	5	25,0%	3	15,0%		
Pouco diferenciado	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%		
Embolização angiolinfática								
Negativa	13	50,0%	8	30,8%	5	19,2%	1 ²	
Positiva	5	55,6%	3	33,3%	1	11,1%		
Infiltração linfocitária intratumoral (%)								
Média (DP)	32,22	27,98	14,54	12,93	38,33	27,86	0,141 ³	
Mediana (mín-máx)	25,00	(0-80)	10,00	(0-50)	35,00	(10-80)		
<10%	2	66,7%	1	33,3%	0	0,0%	0,725 ²	
10-49%	11	45,8%	9	37,5%	4	16,7%		
≥50%	5	62,5%	1	12,5%	2	25,0%		
Frete de infiltração neoplásica								
Contornos expansivos	4	44,4%	3	33,3%	2	22,2%	0,872 ¹	
Contornos infiltrativos em blocos	12	54,5%	7	31,8%	3	13,6%		
Contornos infiltrativos pouco coesos	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%		
E-caderina								
Preservada	18	54,4%	9	27,3%	6	1,2%	0,118 ²	
Perda da expressão	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%		
Catenina beta citoplasmática								
Preservada	17	53,1%	9	28,1%	6	18,0%	0,561 ²	
Reduzida	1	33,3%	2	66,7%	0	0,0%		
L1CAM (%)								
Média (DP)	11,16	15,96	25,18	27,11	41,16	31,24	0,060	
Mediana (mín-máx)	4,5	(0-60)	10,00	(0-80)	50	(0-70)		
<10%	12	66,7%	4	22,2%	2	11,1%	0,215	
≥10%	6	35,3%	7	41,2%	4	23,5%		
ki67 (%)								
Média (DP)	58,30	22,00	36,00	17,28	35,00	8,36	0,019 ⁴	
Mediana (mín-máx)	65,00	(20-90)	40,00	(5-60)	40,00	(20-40)		

1 Teste qui-quadrado de Pearson

2 Teste exato de Fisher

3 Teste de Mann-Whitney

4 teste de Kruskal-Wallis

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo P - Características clínico-patológicas e imunohistoquímicas segundo e-caderina das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 115)	E-caderina				Valor de p
	Preservada n = 100		Reduzida n = 15		
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	50,10	11,61	50,20	12,78	0,960 ⁴
Mediana (mín-máx)	51,00	(32-66)	52,00	(28-77)	
<50 anos	48	87,3%	7	12,7%	0,920 ²
≥50 anos	58	87,9%	8	12,1%	
≤35 anos	19	90,5%	2	9,5%	1 ²
>35 anos	87	87,0%	13	13,0%	
<65 anos	87	87,9%	12	12,1%	0,735 ²
≥65 anos	19	86,4%	3	13,6%	
≤35 anos	19	90,5%	2	9,5%	1,000 ²
36-64 anos	68	87,2%	10	12,8%	
≥65 anos	19	86,4%	3	13,6%	
FIGO 2018					
IA1	6	85,7%	1	14,3%	0,063 ²
IA2	8	100,0%	0	0,0%	
IB1	27	96,4%	1	3,6%	
IB2	25	78,1%	7	21,9%	
IB3	10	76,9%	3	23,1%	
IIA	3	100,0%	0	0,0%	
IIB	3	60,0%	2	40,0%	
IIIC	24	96,0%	1	4,0%	
FIGO 2009					
IA1	1	50,0%	1	50,0%	0,193 ²
IA2	2	100,0%	0	0,0%	
IB1	93	88,6%	12	11,4%	
IB2	7	87,5%	1	12,5%	
IIA	1	50,0%	1	50,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	24,45	12,74	32,86	17,57	0,056 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-62)	30,00	(3-70)	
≤22 mm	49	94,20%	3	5,80%	0,057 ²
>22 mm	56	82,40%	12	17,60%	
<5 mm	3	75,00%	1	25,00%	0,034 ²
5-19 mm	37	97,40%	1	2,60%	
20-39 mm	50	86,20%	8	13,80%	
≥40 mm	15	75,00%	5	25,00%	
<5 mm	3	75,00%	1	25,00%	0,090 ²
5-39 mm	87	90,60%	9	9,40%	
≥40 mm	15	75,00%	5	25,00%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	9,23	5,10	11,37	7,56	0,381 ³
Mediana (mín-máx)	9,00	(0,6-25)	10,00	(1,3-30)	
≤8 mm	51	91,10%	5	8,90%	0,382 ²
>8 mm	55	85,90%	9	14,10%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	45	91,80%	4	8,20%	0,395 ²
>50%	61	85,90%	10	14,10%	
≤1/3	24	88,90%	3	11,10%	0,933 ²
>1/3 e ≤2/3	37	90,20%	4	9,80%	
>2/3	45	86,50%	7	13,50%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	15	88,20%	2	11,80%	0,923 ²
Moderadamente diferenciado	63	88,70%	8	11,30%	
Pouco diferenciado	28	84,80%	5	15,20%	

Continua

Característica (n = 115)	E-caderina				Valor de p
	Preservada n = 100		n = 15		
	n	%	n	%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	38,57	28,43	58,57	32,54	0,035 ³
Mediana (mín-máx)	30,00	(0-90)	70,00	(10-90)	
<10%	4	100,00%	0	0,00%	0,027 ²
10-49%	66	94,30%	4	5,70%	
≥50%	35	77,80%	10	22,20%	
≤60%	79	92,90%	6	7,10%	0,012 ²
>60%	26	76,50%	8	23,50%	
≤10%	31	91,20%	3	8,80%	0,755 ²
>10%	74	87,10%	11	12,90%	
≤50%	74	93,70%	5	6,30%	0,010 ²
>50%	31	77,50%	9	22,50%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	70	84,30%	13	15,70%	0,396 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	29	93,50%	2	6,50%	
Extenso (neoplasia<estroma)	6	100,00%	0	0,00%	
Escasso	70	84,30%	13	15,70%	0,144
Moderado/extenso	35	94,60%	2	5,40%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	11	84,60%	2	15,40%	0,198 ²
Contornos infiltrativos em blocos	74	86,00%	12	14,00%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	18	100,00%	0	0,00%	
Fibroplasia intratumoral					
Ausente	25	75,8%	8	24,2%	0,079 ²
Discreta	44	89,8%	5	10,2%	
Moderada	29	96,7%	1	3,3%	
Intensa	7	87,5%	1	12,5%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	10,53	21,05	20,33	33,39	0,641 ³
Mediana (mín-máx)	0,00	(0-100)	0,00	(0-90)	
0%	57	87,7%	8	12,3%	0,974 ²
>0%	49	87,5%	7	12,5%	
<10%	78	88,6%	10	11,4%	0,573 ²
≥10%	28	84,8%	5	15,2%	
Vimentina					
Negativo	75	90,4%	8	9,6%	0,174 ²
Positivo	31	81,6%	7	18,4%	
Catenina beta membrana					
Preservada	101	93,5%	7	6,5%	<0,001 ²
Reduzida	5	38,5%	8	61,5%	
P53					
Selvagem	104	87,4%	15	12,6%	1 ²
Aberrante	2	100,0%	0	0,0%	
P16					
Negativo	3	100,0%	0	0,0%	1 ²
Positivo	103	87,3%	15	12,7%	
ki67 (%)					
Média (DP)	47,00	23,19	40,00	25,14	0,191 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-90)	30,00	(5-100)	

Continua

Característica	E-caderina				Valor de p
	Preservada n = 67		Reduzida n = 13		
	n	%	n	%	
Continuação					
Escamoso (n = 80)					
FIGO 2018					
IA1	4	80,0%	1	20,0%	0,082 ²
IA2	5	100,0%	0	0,0%	
IB1	19	95,0%	1	5,0%	
IB2	14	70,0%	6	30,0%	
IB3	3	60,0%	2	40,0%	
IIA	3	100,0%	0	0,0%	
IIB	3	60,0%	2	40,0%	
IIIC	16	94,1%	1	5,9%	
FIGO 2009					
IA1	0	0,0%	1	100,0%	0,053 ²
IA2	1	100,0%	0	0,0%	
IB1	63	86,3%	10	13,7%	
IB2	1	50,0%	1	50,0%	
IIA	1	50,0%	1	50,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	23,51	12,31	31,76	18,61	0,118 ³
Mediana (mín-máx)	22,20	(5-62)	30,00	(3-70)	
≤22 mm	33	91,7%	3	8,3%	0,126 ²
>22 mm	33	76,7%	10	23,3%	
<5 mm	0	0,0%	1	100,0%	0,010 ²
5-19 mm	27	96,4%	1	3,6%	
20-39 mm	32	82,1%	7	17,9%	
≥40 mm	7	63,5%	4	36,4%	
<5 mm	0	0,0%	1	100,0%	0,012 ²
5-39 mm	59	88,1%	8	11,9%	
≥40 mm	7	63,5%	4	36,4%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	10,00	5,30	11,44	7,80	0,784 ³
Mediana (mín-máx)	10,00	(0,6-25)	10,00	(1,3-30)	
≤8 mm	27	87,1%	4	12,9%	0,756 ²
>8 mm	40	83,3%	8	16,7%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	13	81,2%	3	18,8%	0,843 ²
>1/3 e ≤2/3	20	87,0%	3	13,0%	
>2/3	34	85,0%	6	15,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	1	50,0%	1	50,0%	0,381 ²
Moderadamente diferenciado	41	85,4%	7	14,6%	
Pouco diferenciado	25	83,8%	5	16,7%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	27	77,1%	8	22,9%	0,158 ²
Positiva	40	88,9%	5	11,1%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	43,48	28,47	66,66	27,41	0,018 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(0-90)	75,00	(10-90)	
<10%	1	100,0%	0	0,0%	0,011 ²
10-49%	40	95,2%	2	4,8%	
≥50%	25	71,4%	10	28,6%	
≤60%	46	92%	4	8,0%	0,023 ²
>60%	20	71,4%	8	28,6%	
≤50%	43	93,5%	3	6,5%	0,012 ²
>50%	23	71,9%	9	28,1%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	39	78,0%	11	22,0%	0,219 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	21	91,3%	2	8,7%	
Extenso (neoplasia<estroma)	6	100,0%	0	0,0%	
Escasso	39	78,0%	11	22,0%	0,117
Moderado/extenso	27	93,1%	2	6,9%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	3	75,0%	1	25,0%	0,204 ²
Contornos infiltrativos em blocos	49	81,7%	11	18,3%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	13	100,0%	0	0,0%	

Continua

Continuação

Característica	E-caderina				Valor de p
	Preservada n = 67		Reduzida n = 13		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	5,50	17,73	20,38	35,13	0,154 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	0	(0-90)	
0%	47	87,0%	7	13,0%	0,251 ¹
>0%	20	76,9%	6	23,1%	
<10%	58	86,6%	9	13,4%	0,209 ²
≥10%	9	69,2%	4	30,8%	
Vimentina					
Negativo	54	87,1%	8	12,9%	0,132 ²
Positivo	13	72,2%	5	27,8%	
Catenina beta membrana					
Preservada	64	91,4%	6	8,6%	<0,001 ²
Reduzida	3	30,0%	7	70,0%	
ki67 (%)					
Média (DP)	45,89	24,58	43,46	24,78	0,646 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-90)	30,00	(15-100)	
	Preservada n = 33		Reduzida n = 2		
	n	%	n	%	
	Adenocarcinoma (n = 35)				
FIGO 2018					
IA1	2	100,0%	0	0,0%	1,000 ²
IA2	3	100,0%	0	0,0%	
IB1	8	100,0%	0	0,0%	
IB2	10	90,9%	1	9,1%	
IB3	7	87,5%	1	12,5%	
IIA	0	0,0%	0	0,0%	
IIB	0	0,0%	0	0,0%	
IIIC	3	100,0%	0	0,0%	
FIGO 2009					
IA1	1	100,0%	0	0,0%	1 ²
IA2	1	100,0%	0	0,0%	
IB1	25	92,6%	2	7,4%	
IB2	6	100,0%	0	0,0%	
IIA	0	0,0%	0	0,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	25,60	14,36	40	7,07	0,154 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-55)	40,00	(35-45)	
≤22 mm	15	100,0%	0	0,0%	0,496 ²
>22 mm	18	90,0%	2	10,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	7,19	4,25	11,00	8,48	0,455 ³
Mediana (mín-máx)	6,00	(0,6-18)	11,00	(5-17)	
≤8 mm	22	95,7%	1	4,3%	1,000
>8 mm	11	91,7%	1	8,3%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	13	92,9%	1	7,1%	1,000 ²
Moderadamente diferenciado	19	95,0%	1	5,0%	
Pouco diferenciado	1	100,0%	0	0,0%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	25	96,2%	1	3,8%	0,454 ²
Positiva	8	88,9%	1	11,1%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	28,78	25,70	10,00	0,00	0,370 ³
Mediana (mín-máx)	20,00	(0-80)	10,00	(10-10)	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	27	93,1%	2	6,9%	1,000 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	6	100,0%	0	0,0%	
Extenso (neoplasia<estroma)	0	0,0%	0	0,0%	
Escasso	27	93,1%	2	6,9%	1,000
Moderado/extenso	6	100,0%	0	0,0%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	8	88,9%	1	11,1%	0,588 ²
Contornos infiltrativos em blocos	21	95,5%	1	4,5%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	3	100,0%	0	0,0%	

Continua

Característica	E-caderina				Conclusão
	Preservada n = 33		Reduzida n = 2		Valor de p
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
L1CAM (%)					
Média (DP)	20,75	25,08	20,00	28,28	0,829 ³
Mediana (mín-máx)	7	(0-80)	20,00	(0-40)	
0%	8	89,9%	1	11,1%	0,454 ²
>0%	25	96,2%	1	3,8%	
<10%	17	94,4%	1	5,6%	1,000 ²
≥10%	16	94,1%	1	5,9%	
Vimentina					
Negativo	18	100,0%	0	0,0%	0,229 ²
Positivo	15	88,2%	2	11,8%	
Catenina beta membrana					
Preservada	31	96,9%	1	3,1%	0,166 ²
Reduzida	2	66,7%	1	33,3%	
ki67 (%)					
Média (DP)	49,53	20,80	17,50	17,67	0,048 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(15-90)	17,50	(5-30)	

¹ Teste qui-quadrado de Pearson

² Teste exato de Fisher

³ Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

Anexo Q - Características clínico-patológicas e imunoistoquímicas segundo catenina beta em membrana das mulheres com câncer de colo do útero, 1999-2017

Característica (n = 121)	Catenina Beta Membrana				Valor de p
	Preservada n = 108 (89,3%)		Reduzida n = 13 (10,7%)		
	n	%	n	%	
Idade ao diagnóstico (anos)					
Média (DP)	50,10	12,43	51,30	14,34	0,822 ⁴
Mediana (mín-máx)	51,50	(28-71)	52,00	(30-77)	
≤35 anos	19	90,5%	2	9,5%	0,910 ²
36-64 anos	70	89,7%	8	10,3%	
≥65 anos	19	86,4%	3	13,6%	
FIGO 2018					
IA1	7	100,0%	0	0,0%	0,670 ²
IA2	8	100,0%	0	0,0%	
IB1	23	82,1%	5	17,9%	
IB2	28	87,5%	4	12,5%	
IB3	11	84,6%	2	15,4%	
IIA	3	100,0%	0	0,0%	
IIB	4	80,0%	1	20,0%	
IIIC	24	96,0%	1	4,0%	
FIGO 2009					
IA1	2	100,0%	0	0,0%	1,000 ²
IA2	2	100,0%	0	0,0%	
IB1	93	88,6%	12	11,4%	
IB2	7	87,5%	1	12,5%	
IIA	2	100,0%	0	0,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	25,44	13,11	26,03	18,04	0,790 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-62)	22,00	(5-70)	
≤22 mm	45	86,50%	7	13,50%	0,418 ²
>22 mm	62	91,20%	6	8,80%	
<5 mm	4	100,00%	0	0,00%	0,717 ²
5-19 mm	33	86,80%	5	13,20%	
20-39 mm	53	91,40%	5	8,60%	
≥40 mm	17	85,00%	3	15,00%	
<5 mm	4	100,00%	0	0,00%	0,809 ²
5-39 mm	86	89,60%	10	10,40%	
≥40 mm	17	85,00%	3	15,00%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	9,22	5,12	11,63	7,53	0,357 ³
Mediana (mín-máx)	9,00	(0,6-25)	10,00	(3,2-30)	
≤8 mm	50	89,30%	6	10,70%	0,969 ²
>8 mm	57	89,10%	7	10,90%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤50%	44	89,80%	5	10,20%	0,854 ²
>50%	63	88,70%	8	11,30%	
≤1/3	25	92,60%	2	7,40%	0,866 ²
>1/3 e ≤2/3	36	87,80%	5	12,20%	
>2/3	46	88,50%	6	11,50%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	16	94,10%	1	5,90%	0,698 ²
Moderadamente diferenciado	64	90,10%	7	9,90%	
Pouco diferenciado	28	84,80%	5	15,20%	
Bem / moderadamente diferenciado	80	90,90%	8	9,10%	0,338 ¹
Pouco diferenciado	28	84,80%	5	15,20%	

Continua

Característica (n = 121)	Catenina Beta Membrana				Valor de p
	Preservada n = 108 (89,3%)		Reduzida n = 13 (10,7%)		
	n	%	n	%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	39,71	28,70	50,76	35,22	0,341 ³
Mediana (mín-máx)	30,00	(0-90)	60,00	(0-90)	
<10%	2	50,00%	2	50,00%	0,006 ²
10-49%	67	95,70%	3	4,30%	
≥50%	37	82,20%	8	17,80%	
≤60%	78	91,80%	7	8,20%	0,137 ²
>60%	28	82,40%	6	17,60%	
≤10%	30	88,20%	4	11,80%	1,000 ²
>10%	76	89,40%	9	10,60%	
≤50%	73	92,40%	6	7,60%	0,102 ¹
>50%	33	82,50%	7	17,50%	
≤40%	69	93,20%	5	6,80%	0,062 ¹
>40%	37	82,20%	8	17,80%	
≤30%	56	93,30%	4	6,70%	0,153 ²
>30%	50	84,70%	9	15,30%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	72	86,70%	11	13,30%	0,656 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	29	93,50%	2	6,50%	
Extenso (neoplasia<estroma)	6	100,00%	0	0,00%	
Escasso	72	86,70%	11	13,30%	0,340
Moderado/extenso	35	94,60%	2	5,40%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	12	92,3%	1	7,7%	0,886 ²
Contornos infiltrativos em blocos	75	87,2%	11	12,8%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	17	94,4%	1	5,6%	
Fibroplasia intratumoral					
Ausente	25	75,8%	8	24,2%	0,064
Discreta	46	93,9%	3	6,1%	
Moderada	28	93,3%	2	6,7%	
Intensa	8	100,0%	0	0,0%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	10,90	21,67	18,76	32,19	0,996 ³
Mediana (mín-máx)	0,00	(0-100)	0,00	(0-90)	
0%	57	87,7%	8	12,3%	0,550 ¹
>0%	51	91,1%	5	8,9%	
<10%	79	89,8%	9	10,2%	0,749 ²
≥10%	29	87,9%	4	12,1%	
Vimentina					
Negativo	75	90,4%	8	9,6%	0,562 ²
Positivo	33	86,8%	5	13,2%	
E-caderina					
Preservada	101	95,3%	5	4,7%	<001 ²
Reduzida	7	46,7%	8	53,3%	
ki67 (%)					
Média (DP)	45,51	23,15	51,15	26,15	0,431 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(5-100)	40,00	(5-90)	

Continuação

Continua

Característica	Catenina Beta Membrana				Valor de p
	Preservada n = 70		Reduzida n = 10		
	n	%	n	%	
Continuação					
Escamoso (n = 80)					
FIGO 2018					
IA1	5	100,0%	0	0,0%	0,824 ²
IA2	5	100,0%	0	0,0%	
IB1	17	85,0%	3	15,0%	
IB2	16	80,0%	4	20,0%	
IB3	4	80,0%	1	20,0%	
IIA	3	100,0%	0	0,0%	
IIB	4	80,0%	1	20,0%	
IIIC	16	94,1%	1	5,9%	
FIGO 2009					
IA1	1	100,0%	0	0,0%	0,569 ²
IA2	1	100,0%	0	0,0%	
IB1	64	87,7%	9	12,3%	
IB2	1	50,0%	1	50,0%	
IIA	2	100,0%	0	0,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	24,70	12,89	25,45	19,60	0,757 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(3-62)	23,50	(5-70)	
≤22 mm	31	86,1%	5	13,9%	1,000 ²
>22 mm	38	88,4%	5	11,6%	
<5 mm	1	100,0%	0	0,0%	0,756 ²
5-19 mm	24	85,7%	4	14,3%	
20-39 mm	35	89,7%	4	10,3%	
≥40 mm	9	81,8%	2	18,2%	
<5 mm	1	100,0%	0	0,0%	0,674 ²
5-39 mm	59	88,1%	8	11,9%	
≥40 mm	9	81,8%	2	18,2%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	10,10	5,28	11,72	8,30	0,865 ³
Mediana (mín-máx)	10,00	(0,6-25)	9,00	(3,2-30)	
≤8 mm	26	83,9%	5	16,1%	0,456 ²
>8 mm	43	89,6%	5	10,4%	
% da profundidade da infiltração do colo					
≤1/3	14	87,5%	2	12,5%	0,747 ²
>1/3 e ≤2/3	19	82,6%	4	17,4%	
>2/3	36	90,0%	4	10,0%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	2	100,0%	0	0,0%	0,614 ²
Moderadamente diferenciado	43	89,6%	5	10,4%	
Pouco diferenciado	24	83,3%	5	16,7%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	30	85,7%	5	14,3%	0,670 ²
Positiva	40	88,9%	5	11,1%	
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	44,55	28,88	64,00	28,36	0,001 ²
Mediana (mín-máx)	40,00	(10-90)	70,00	(0-90)	
<10%	0	0,0%	1	100,0%	0,155 ²
10-49%	41	97,6%	1	2,4%	
≥50%	27	77,1%	8	22,9%	
≤60%	46	92,0%	4	8,0%	
>60%	22	78,6%	6	21,4%	
<50%	41	95,3%	2	4,7%	
≥50%	27	77,1%	8	22,9%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	42	84,0%	8	16,0%	0,557 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	21	91,3%	2	8,7%	
Extenso (neoplasia<estroma)	6	100,0%	0	0,0%	
Escasso	42	84,0%	8	16,0%	0,310
Moderado/extenso	27	93,1%	2	6,9%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	3	75,0%	1	25,0%	0,643 ²
Contornos infiltrativos em blocos	52	86,7%	8	13,3%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	12	92,3%	1	7,7%	

Continua

Característica	Catenina Beta Membrana				Valor de p
	Preservada n = 70		Reduzida n = 10		
	n	%	n	%	
Escamoso (n = 80)					
Fibroplasia intratumoral					
Ausente	12	66,7%	6	33,3%	0,046
Discreta	29	93,5%	2	6,5%	
Moderada	20	90,9%	2	9,1%	
Intensa	8	100,0%	0	0,0%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	7,77	21,09	9,40	28,34	0,452 ³
Mediana (mín-máx)	0	(0-100)	0	(0-90)	
0%	46	85,2%	8	14,8%	0,486 ¹
>0%	24	92,3%	2	7,7%	
<10%	58	86,6%	9	13,4%	1,000 ²
≥10%	12	92,3%	1	7,7%	
Vimentina					
Negativo	55	88,7%	7	11,3%	0,686 ²
Positivo	15	83,3%	3	16,7%	
E-caderina					
Preservada	64	95,5%	3	4,5%	<0,001 ²
Reduzida	6	46,2%	7	53,8%	
P53					
Selvagem	106	89,1%	13	10,9%	1
Aberrante	2	100,0%	0	0,0%	
P16					
Negativo	3	100,0%	0	0,0%	1
Positivo	105	89,0%	11	12,7%	
ki67 (%)					
Média (DP)	48,54	21,02	38,33	32,53	0,208 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(15-90)	40,00	(5-70)	
Característica	Preservada n = 32		Reduzida n = 3		Valor de p
	n	%	n	%	
	Adenocarcinoma (n = 35)				
FIGO 2018					
IA1	2	100,0%	0	0,0%	0,503 ²
IA2	3	100,0%	0	0,0%	
IB1	6	75,0%	2	25,0%	
IB2	11	100,0%	0	0,0%	
IB3	7	87,5%	1	12,5%	
IIA	0	0,0%	0	0,0%	
IIB	0	0,0%	0	0,0%	
IIIC	3	100,0%	0	0,0%	
FIGO 2009					
IA1	1	100,0%	0	0,0%	1 ²
IA2	1	100,0%	0	0,0%	
IB1	24	88,9%	3	11,1%	
IB2	6	100,0%	0	0,0%	
IIA	0	0,0%	0	0,0%	
Tamanho do tumor (mm)					
Média (DP)	26,28	14,59	28	14,73	0,906 ³
Mediana (mín-máx)	25,00	(0,6-55)	20,00	(19-45)	
≤22 mm	13	86,7%	2	13,3%	0,565 ²
>22 mm	19	95,0%	1	5,0%	
Profundidade de infiltração (mm)					
Média (DP)	7,04	4,28	11,33	5,50	0,125 ³
Mediana (mín-máx)	6,00	(0,6-8)	11,00	(6-17)	
≤8 mm	22	95,7%	1	4,3%	0,266 ²
>8 mm	10	83,3%	2	16,7%	
Grau histológico					
Bem diferenciado	13	92,9%	1	7,1%	1,000 ²
Moderadamente diferenciado	18	90,0%	2	10,0%	
Pouco diferenciado	1	100,0%	0	0,0%	
Embolização angiolinfática					
Negativa	25	96,2%	1	3,8%	0,156 ²
Positiva	7	77,8%	2	22,2%	

Continuação

Continua

Característica	Catenina Beta Membrana				Conclusão
	Preservada n = 32		Reduzida n = 3		Valor de p
	n	%	n	%	
Adenocarcinoma (n = 35)					
Infiltração linfocitária intratumoral (%)					
Média (DP)	29,68	25,58	6,66	5,77	0,065 ³
Mediana (mín-máx)	20,00	(0-80)	10,00	(0-10)	
<10%	2,00	66,7%	1,00	33,3%	0,353
10-49%	22,00	91,7%	2,00	8,3%	
≥50%	8,00	100,0%	0,00	0,0%	
≤10%	15,00	83,3%	3,00	16,7%	0,229
>10%	17,00	100,0%	0,00	0,0%	
Estroma intratumoral					
Escasso (neoplasia>estroma)	26	89,7%	3	10,3%	1,000 ²
Moderado (neoplasia=estroma)	6	100,0%	0	0,0%	
Extenso (neoplasia<estroma)	0	0,0%	0	0,0%	
Escasso	26	89,7%	3	10,3%	1,000
Moderado/extenso	6	100,0%	0	0,0%	
Frente de infiltração neoplásica					
Contornos expansivos	9	100,0%	0	0,0%	0,653 ²
Contornos infiltrativos em blocos	19	86,4%	3	13,6%	
Contornos infiltrativos pouco coesos	3	100,0%	0	0,0%	
Fibroplasia intratumoral					
Ausente	12	85,7%	2	14,3%	0,743
Discreta	15	93,8%	1	6,2%	
Moderada	5	100,0%	0	0,0%	
Intensa	0	0,0%	0	0,0%	
L1CAM (%)					
Média (DP)	17,96	23,22	50,00	26,45	0,040 ³
Mediana (mín-máx)	5	(0-70)	40,00	(30-80)	
0%	9	100,0%	0	0,0%	0,553 ²
>0%	23	88,5%	3	11,5%	
<10%	18	100,0%	0	0,0%	0,104 ²
≥10%	14	82,4%	3	17,6%	
<30%	24	100,0%	0	0,0%	0,025 ²
≥30%	8	72,7%	3	27,3%	
Vimentina					
Negativo	17	94,4%	1	5,6%	0,603 ²
Positivo	15	88,2%	2	11,8%	
E-caderina					
Preservada	31	93,9%	2	6,1%	0,166 ²
Reduzida	1	50,0%	1	50,0%	
ki67 (%)					
Média (DP)	48,54	21,02	38,33	32,53	0,621 ³
Mediana (mín-máx)	40,00	(15-90)	40,00	(5-70)	

¹ Teste qui-quadrado de Pearson² Teste exato de Fisher³ Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; mín: valor mínimo; máx: valor máximo

9 REFERÊNCIAS

1. Inca. Estimativa 2018. Incidência de Câncer no Brasil Rio de Janeiro, RJ: Ministério da Saúde - Instituto nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [internet]; 2018. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
3. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385(9972):977-1010.
4. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4.

5. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(Suppl 2):22-36.
6. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, Crispens MA, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mutch D, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Teng N, Tillmanns T, Valea FA, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL. Cervical cancer, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(4):395-404.
7. Benedetti Panici P, Basile S, Angioli R. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: the standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):284-90.
8. Derks M, van der Velden J, de Kroon CD, Nijman HW, van Lonkhuijzen LRCW, van der Zee AGJ, Zwinderman AH, Kenter GG. Surgical Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Multi-Institution Experience in 2124 Cases in The Netherlands Over a 30-Year Period. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):757-63.
9. de Souza Lawrence L. Radiation Oncology Management of Stage I-III Cervix Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(3):477-89.
10. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169-82.

11. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177-83.
12. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
13. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):641-55.
14. Widschwendter P, Janni W, Scholz C, De Gregorio A, De Gregorio N, Friedl TWP. Prognostic factors for and pattern of lymph-node involvement in patients with operable cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 ;300(6):1709-18.

15. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(7):855-62.
16. Gemer O, Lavie O, Gdalevich M, Eitan R, Mamanov E, Piura B, et al. Evaluation of Clinical and Pathologic Risk Factors May Reduce the Rate of Multimodality Treatment of Early Cervical Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):37-42.
17. Samlal RA, van der Velden J, Schilthuis MS, Ten Kate FJ, Hart AA, Lammes FB. Influence of diagnostic conization on surgical morbidity and survival in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1997;18(6):478-81
18. Hutchcraft ML, Smith B, McLaughlin EM, Hade EM, Backes FJ, O'Malley DM, Cohn DE, Fowler JM, Copeland LJ, Salani R. Conization pathologic features as a predictor of intermediate and high risk features on radical hysterectomy specimens in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;153(2):255-8.
19. Li H, Jang JY, Chen K, Shao XG. The influence of interval between conization and laparoscopic radical hysterectomy on the morbidity of patients with cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33(6):601-4.
20. Zheng M, Huang L, He L, Ding H, Wang H-Y, Zheng L-M. Evaluation of the effects of type II radical hysterectomy in the treatment of 960 patients with stage IB–IIB cervical carcinoma: a retrospective study. *J Surg Oncol*. 2011;103(5):435-41.

21. Juliano RL. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: functions of integrins, cadherins, selectins, and immunoglobulin-superfamily members. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2002;42:283-323.
22. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell.* 2017;168(4):670-91.
23. Derynck R, Weinberg RA. EMT and Cancer: more than meets the eye. *Dev Cell.* 2019;49(3):313-6.
24. Altevogt P, Doberstein K, Fogel M. L1CAM in human cancer. *Int J Cancer.* 2016;138(7):1565-76.
25. Herrmann H, Aebi U. Intermediate filaments: molecular structure, assembly mechanism, and integration into functionally distinct intracellular Scaffolds. *Annu Rev Biochem.* 2004;73:749-89.
26. Zhou XM, Zhang H, Han X. Role of epithelial to mesenchymal transition proteins in gynecological cancers: pathological and therapeutic perspectives. *Tumour Biol.* 2014;35(10):9523-30.
27. Huang RY, Guilford P, Thiery JP. Early events in cell adhesion and polarity during epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 19):4417-22.
28. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178-96.

29. Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat (Basel)*. 1995;154(1):8-20.
30. Sagi Z, Hieronymus T. The Impact of the Epithelial-Mesenchymal Transition Regulator Hepatocyte Growth Factor Receptor/Met on Skin Immunity by Modulating Langerhans Cell Migration. *Front Immunol*. 2018;9:517.
31. de Méndez MT, Bosch AL. Abnormal immunoexpression of cell adhesion molecules (CAMs) in cervical cancer. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(6):733-42.
32. Cavalcante JR, Sampaio JP, Maia Filho JT, Vieira RB, Eleutério J, Lima RC, Ribeiro RA, Almeida PR. Progressive loss of E-cadherin immunoexpression during cervical carcinogenesis. *Acta Cir Bras*. 2014;29(10):667-74.
33. Karlsson MC, Gonzalez SF, Welin J, Fuxe J. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis through the lymphatic system. *Mol Oncol*. 2017;11(7):781-91.
34. Samatov TR, Wicklein D, Tonevitsky AG. L1CAM: cell adhesion and more. *Prog Histochem Cytochem*. 2016;51(2):25-32.
35. Schrevel M, Corver WE, Vegter ME, Ter Haar NT, Dreef EJ, Beltman JJ, Kenter G, Bosse T, de Kroon CD, Jordanova ES. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) is a strong predictor for locoregional recurrences in cervical cancer. *Oncotarget*. 2017;8(50):87568-81.

36. Chen J, Gao F, Liu N. L1CAM promotes epithelial to mesenchymal transition and formation of cancer initiating cells in human endometrial cancer. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2792-7.
37. Versluis M, Plat A, de Bruyn M, Matias-Guiu X, Trovic J, Krakstad C, Nijman HW, Bosse T, de Bock GH, Hollema H. L1CAM expression in uterine carcinosarcoma is limited to the epithelial component and may be involved in epithelial-mesenchymal transition. *Virchows Arch*. 2018;473(5):591-8.
38. Doberstein K, Harter PN, Haberkorn U, Bretz NP, Arnold B, Carretero R, Moldenhauer G, Mittelbronn M, Altevogt P. Antibody therapy to human L1CAM in a transgenic mouse model blocks local tumor growth but induces EMT. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E326-39.
39. Hua T, Liu S, Xin X, Jin Z, Liu Q, Chi S, Wang X, Wang H. Prognostic significance of L1 cell adhesion molecule in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(51):85196-207.
40. Eberhard-Metzger C. Medicine Nobel Price for Harald zur Hausen. *MMW Fortschr Med*. 2008;150(42):6.
41. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-27.

42. Nogueira Dias Genta ML, Martins TR, Mendoza Lopez RV, Sadalla JC, de Carvalho JPM, Baracat EC, Levi JE, Carvalho JP. Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182854.
43. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(5):525-41.
44. Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. *Viruses*. 2017;9(10):267.
45. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13.
46. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
47. Liu H, Ding Q, Yang K, Zhang T, Li G, Wu G. Meta-analysis of systemic lupus erythematosus and the risk of cervical neoplasia. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):343-8.
48. La Vecchia C, Boccia S. Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(2):110-2.

49. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, Bosch FX, de Sanjosé S, Dillner J, Gram IT, Tjønneland A, Munk C, Pala V, Palli D, Khaw KT, Barnabas RV, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Kaaks R, Lukanova A, Steffen A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Klinaki E, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E, Weiderpass E, Redondo ML, Sánchez MJ, Tormo MJ, Barricarte A, Larrañaga N, Ekström J, Hortlund M, Lindquist D, Wareham N, Travis RC, Rinaldi S, Tommasino M, Franceschi S, Riboli E. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;135(2):453-66.
50. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, Stanley MA, Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16086.
51. Basu P, Taghavi K, Hu SY, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer*. 2018; 42(2):129-36.
52. Papanicolaou GN. A New procedure for staining vaginal smears. *Science*. 1942;95(2469):438-9.
53. Sawaya GF, Huchko MJ. Cervical Cancer Screening. *Med Clin North Am*. 2017;101(4):743-53.
54. Fonseca AJ, de Lima Ferreira LC. Systematic review of the cost-effectiveness of the vaccination against HPV in Brazil. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(12):3484-90.

55. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe ST, Konishi I, Olawaiye AB, Prat J, Sankaranarayanan R, Brierley J, Mutch D, Querleu D, Cibula D, Quinn M, Botha H, Sigurd L, Rice L, Ryu HS, Ngan H, Mäenpää J, Andrijono A, Purwoto G, Maheshwari A, Bafna UD, Plante M, Natarajan J. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 ;147(2):279-80.
56. Adriana B, Neerja B, Eric L. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(S2):S88-S95.
57. Shirazi AS, Razi T, Cheraghi F, Rahim F, Ehsani S, Davoodi M. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging versus clinical staging in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(14):5729-32.
58. Kusmirek J, Robbins J, Allen H, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski EA. PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. *Abdom Imaging.* 2015;40(7):2486-511.
59. Denny L, Quinn M FIGO Cancer Report 2015. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 2:S75.
60. Dursun P, Gultekin M, Ayhan A. The history of radical hysterectomy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):235-45.
61. Shazly SA, Murad MH, Dowdy SC, Gostout BS, Famuyide AO. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):457-71.

62. Bogani G, Rossetti DO, Ditto A, Signorelli M, Martinelli F, Mosca L, Scaffa C, Leone Roberti Maggiore U, Chiappa V, Sabatucci I, Lorusso D, Raspagliesi F. Nerve-sparing approach improves outcomes of patients undergoing minimally invasive radical hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(3):402-10.
63. Zanagnolo V, Garbi A, Achilarrre MT, Minig L. Robot-assisted Surgery in Gynecologic Cancers. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(3):379-96.
64. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1895-904.
65. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, Del Carmen MG, Yang J, Seagle BL, Alexander A, Barber EL, Rice LW, Wright JD, Kocherginsky M, Shahabi S, Rauh-Hain JA. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1905-14.
66. Kohler C, Hertel H, Herrmann J, Marnitz S, Mallmann P, Favero G, Plaikner A, Martus P, Gajda M, Schneider A. Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff - A multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(5):845-50.

67. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144-53.
68. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lécuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(1):81-6.
69. Nanthamongkolkul K, Hanprasertpong J. Predictive factors of pelvic lymph node metastasis in early-stage cervical cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(4):194-8.
70. Lennox GK, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):16-20.
71. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, Marret H, Magaud L, Gillaizeau F, Chatellier G, Dargent D. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1686-91.
72. Holman LL, Levenback CF, Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in women with cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(4):540-5.

73. Bats AS, Buénerd A, Querleu D, Leblanc E, Daraï E, Morice P, Marret H, Gillaizeau F, Mathevet P, Lécuru F; SENTICOL collaborative group. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2011;123(2):230-5.
74. Cibula D, McCluggage WG. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):202-7.
75. Brümmendorf T, Kenwrick S, Rathjen FG. Neural cell recognition molecule L1: from cell biology to human hereditary brain malformations. *Curr Opin Neurobiol.* 1998;8(1):87-97.
76. Schäfer MK, Altevogt P. L1CAM malfunction in the nervous system and human carcinomas. *Cell Mol Life Sci.* 2010;67(14):2425-37.
77. Gil OD, Sakurai T, Bradley AE, Fink MY, Cassella MR, Kuo JA, Felsenfeld DP. Ankyrin binding mediates L1CAM interactions with static components of the cytoskeleton and inhibits retrograde movement of L1CAM on the cell surface. *J Cell Biol.* 2003;162(4):719-30.
78. Fogel M, Gutwein P, Mechttersheimer S, Riedle S, Stoeck A, Smirnov A, Edler L, Ben-Arie A, Huszar M, Altevogt P. L1 expression as a predictor of progression and survival in patients with uterine and ovarian carcinomas. *Lancet.* 2003;362(9387):869-75.

79. Kiefel H, Bondong S, Hazin J, Ridinger J, Schirmer U, Riedle S, Altevogt P. L1CAM: a major driver for tumor cell invasion and motility. *Cell Adh Migr.* 2012;6(4):374-84.
80. Wong SHM, Fang CM, Chuah LH, Leong CO, Ngai SC. E-cadherin: Its dysregulation in carcinogenesis and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;121:11-22.
81. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, Löchner D, Birchmeier W. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol.* 1991;113(1):173-85.
82. Broussard JA, Jaiganesh A, Zarkoob H, Conway DE, Dunn AR, Espinosa HD, Janmey PA, Green KJ. Scaling up single-cell mechanics to multicellular tissues - The role of the intermediate filament-desmosome network. *J Cell Sci.* 2020;133(6).
83. Myong NH. Loss of e-cadherin and acquisition of vimentin in epithelial-mesenchymal transition are noble indicators of uterine cervix cancer progression. *Korean J Pathol.* 2012;46(4):341-8.
84. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(2):69-84.
85. Tam WL, Weinberg RA. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med.* 2013;19(11):1438-49.

86. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*. 2013;19(11):1423-37.
87. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
88. Chen XJ, Deng YR, Wang ZC, Wei WF, Zhou CF, Zhang YM, Yan RM, Liang LJ, Zhong M, Liang L, Wu S, Wang W. Hypoxia-induced ZEB1 promotes cervical cancer progression via CCL8-dependent tumour-associated macrophage recruitment. *Cell Death Dis*. 2019;10(7):508.
89. Rodríguez-Sastre MA, González-Maya L, Delgado R, Lizano M, Tsubaki G, Mohar A, García-Carrancá A. Abnormal distribution of E-cadherin and beta-catenin in different histologic types of cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):330-6.
90. Ancuța E, Ancuța C, Cozma LG, Iordache C, Anghelache-Lupașcu I, Anton E, Carasevici E, Chiriac R. Tumor biomarkers in cervical cancer: focus on Ki-67 proliferation factor and E-cadherin expression. *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50(3):413-8.
91. Huang X, Qian Y, Wu H, Xie X, Zhou Q, Wang Y, Kuang W, Shen L, Li K, Su J, Shen L, Chen X. Aberrant expression of osteopontin and E-cadherin indicates radiation resistance and poor prognosis for patients with cervical carcinoma. *J Histochem Cytochem*. 2015;63(2):88-98.

92. Dursun P, Yuce K, Usubutun A, Ayhan A. Loss of epithelium cadherin expression is associated with reduced overall survival and disease-free survival in early-stage squamous cell cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(4):843-50.
93. Murakami A, Nakagawa T, Fukushima C, Torii M, Sueoka K, Nawata S, Takeda O, Ishikawa H, Sugino N. Relationship between decreased expression of squamous cell carcinoma antigen 2 and E-cadherin in primary cervical cancer lesions and lymph node metastasis. *Oncol Rep*. 2008;19(1):99-104.
94. Rojas-Puentes L, Cardona AF, Carranza H, Vargas C, Jaramillo LF, Zea D, Cetina L, Wills B, Ruiz-Garcia E, Arrieta O. Epithelial-mesenchymal transition, proliferation, and angiogenesis in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy. *Cancer Med*. 2016;5(8):1989-99.
95. Peng J, Qi S, Wang P, Li W, Song L, Liu C, Li F. Meta-analysis of downregulated E-cadherin as a poor prognostic biomarker for cervical cancer. *Future Oncol*. 2016;12(5):715-26.
96. Tian Y, Qi P, Niu Q, Hu X. Combined snail and E-cadherin predicts overall survival of cervical carcinoma patients: comparison among various epithelial-mesenchymal transition proteins. *Front Mol Biosci*. 2020;7:22.

97. Çelen İ, Ross KE, Arighi CN, Wu CH. Bioinformatics Knowledge Map for Analysis of Beta-Catenin Function in Cancer. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141773.
98. Bahrami A, Hasanzadeh M, ShahidSales S, Yousefi Z, Kadkhodayan S, Farazestanian M, Joudi Mashhad M, Gharib M, Mahdi Hassanian S, Avan A. Clinical significance and prognosis value of wnt signaling pathway in cervical cancer. *J Cell Biochem*. 2017;118(10):3028-33.
99. Yang M, Wang M, Li X, Xie Y, Xia X, Tian J, Zhang K, Tang A. Wnt signaling in cervical cancer? *J Cancer*. 2018;9(7):1277-86.
100. Bello JO, Nieva LO, Paredes AC, Gonzalez AM, Zavaleta LR, Lizano M. Regulation of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway by Human Papillomavirus E6 and E7 Oncoproteins. *Viruses*. 2015;7(8):4734-55.
101. Sominsky S, Kuslansky Y, Shapiro B, Jackman A, Haupt Y, Rosin-Arbesfeld R, Sherman L. HPV16 E6 and E6AP differentially cooperate to stimulate or augment Wnt signaling. *Virology*. 2014;468-470:510-23.
102. Shin S, Im HJ, Kwon YJ, Ye DJ, Baek HS, Kim D, Choi HK, Chun YJ. Human steroid sulfatase induces Wnt/ β -catenin signaling and epithelial-mesenchymal transition by upregulating Twist1 and HIF-1 α in human prostate and cervical cancer cells. *Oncotarget*. 2017;8(37):61604-17.
103. Myong NH. Altered expressions of Notch-1 signaling proteins and beta-catenin in progression of carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017;60(1):21-6.

104. Imura J, Ichikawa K, Takeda J, Fujimori T. Beta-catenin expression as a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma. *Int J Mol Med*. 2001;8(4):353-8.
105. Cheng Y, Zhou Y, Jiang W, Yang X, Zhu J, Feng D, Wei Y, Li M, Yao F, Hu W, Xiao W, Ling B. Significance of E-cadherin, β -catenin, and vimentin expression as postoperative prognosis indicators in cervical squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2012;43(8):1213-20.
106. Santoro A, Pannone G, Papagerakis S, McGuff HS, Cafarelli B, Lepore S, De Maria S, Rubini C, Mattoni M, Staibano S, Mezza E, De Rosa G, Aquino G, Losito S, Loreto C, Crimi S, Bufo P, Lo Muzio L. Beta-catenin and epithelial tumors: a study based on 374 oropharyngeal cancers. *Biomed Res Int*. 2014;2014:948264.
107. Battaglia RA, Delic S, Herrmann H, Snider NT. Vimentin on the move: new developments in cell migration. *F1000Res*. 2018;7 :F1000 Faculty Rev-1796.
108. Toh TB, Lim JJ, Chow EK. Epigenetics in cancer stem cells. *Mol Cancer*. 2017;16(1):29.
109. Chen WD, Han ZJ, Skoletsy J, Olson J, Sah J, Myeroff L, Platzer P, Lu S, Dawson D, Willis J, Pretlow TP, Lutterbaugh J, Kasturi L, Willson JK, Rao JS, Shuber A, Markowitz SD. Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(15):1124-32.

110. Baek YH, Chang E, Kim YJ, Kim BK, Sohn JH, Park DI. Stool methylation-specific polymerase chain reaction assay for the detection of colorectal neoplasia in Korean patients. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(8):1452-9; discussion 9-63.
111. Gyparaki MT, Basdra EK, Papavassiliou AG. DNA methylation biomarkers as diagnostic and prognostic tools in colorectal cancer. *J Mol Med (Berl)*. 2013;91(11):1249-56.
112. Jung S, Yi L, Kim J, Jeong D, Oh T, Kim CH, Kim CJ, Shin J, An S, Lee MS. The role of vimentin as a methylation biomarker for early diagnosis of cervical cancer. *Mol Cells*. 2011;31(5):405-11.
113. Lee MK, Jeong EM, Kim JH, Rho SB, Lee EJ. Aberrant methylation of the VIM promoter in uterine cervical squamous cell carcinoma. *Oncology*. 2014;86(5-6):359-68.
114. Hu L, Lau SH, Tzang CH, Wen JM, Wang W, Xie D, Huang M, Wang Y, Wu MC, Huang JF, Zeng WF, Sham JS, Yang M, Guan XY. Association of Vimentin overexpression and hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene*. 2004;23(1):298-302.
115. Yu JQ, Zhou Q, Zheng YF, Bao Y. Expression of vimentin and Ki-67 proteins in cervical squamous cell carcinoma and their relationships with clinicopathological features. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(10):4271-5.

116. Lin J, Lu J, Wang C, Xue X. The prognostic values of the expression of Vimentin, TP53, and Podoplanin in patients with cervical cancer. *Cancer Cell Int.* 2017;17:80.
117. Kurman RJ CM, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC; 2014. 307 p.
118. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, Perez EA, Thompson EA, Symmans WF, Richardson AL, Brock J, Criscitiello C, Bailey H, Ignatiadis M, Floris G, Sparano J, Kos Z, Nielsen T, Rimm DL, Allison KH, Reis-Filho JS, Loibl S, Sotiriou C, Viale G, Badve S, Adams S, Willard-Gallo K, Loi S; International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015;26(2):259-71.
119. Liu LK, Jiang XY, Zhou XX, Wang DM, Song XL, Jiang HB. Upregulation of vimentin and aberrant expression of E-cadherin/beta-catenin complex in oral squamous cell carcinomas: correlation with the clinicopathological features and patient outcome. *Mod Pathol.* 2010;23(2):213-24.
120. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol.* 2018.

121. Widschwendter P, Janni W, Scholz C, De Gregorio A, De Gregorio N, Friedl TWP. Prognostic factors for and pattern of lymph-node involvement in patients with operable cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(6):1709-18.
122. Bradbury M, Founta C, Taylor W, Kucukmetin A, Naik R, Ang C. Pathological Risk Factors and Outcomes in Women With Stage IB2 Cervical Cancer Treated With Primary Radical Surgery Versus Chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(8):1476-83.
123. Pieterse QD, Kenter GG, Gaarenstroom KN, Peters AA, Willems SM, Fleuren GJ, Trimbos JB. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(2):216-21.
124. da Silva Viana L, Balmant NV, de Paula Silva N, de Oliveira Santos M, Thuler LCS, de Souza Reis R, de Camargo B. Incidence trends of cervical cancer in adolescents and young adults: Brazilian population based data. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2018;7(1):54-60.
125. Rezende LFM, Arnold M, Rabacow FM, Levy RB, Claro RM, Giovannucci E, Eluf-Neto J. The increasing burden of cancer attributable to high body mass index in Brazil. *Cancer Epidemiol.* 2018;54:63-70.
126. Poorolajal J, Jenabi E. The association between BMI and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(3):232-8.

127. Capote Negrin LG. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:577.
128. Brewster WR, DiSaia PJ, Monk BJ, Ziogas A, Yamada SD, Anton-Culver H. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: results of a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 1):1464-7.
129. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, Blackledge G. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6619):386-91.
130. Moore KN, Java JJ, Slaughter KN, Rose PG, Lanciano R, DiSilvestro PA, Thigpen JT, Lee YC, Tewari KS, Chino J, Seward SM, Miller DS, Salani R, Moore DH, Stehman FB. Is age a prognostic biomarker for survival among women with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis. *Gynecol Oncol*. 2016;143(2):294-301.
131. Dattoli MJ, Gretz HF, Beller U, Lerch IA, Demopoulos RI, Beckman EM, Fried PR. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(1):41-7.

132. Saint-Paul MT, Brémond A, Rochet Y. Cervical cancer before 35 years of age: epidemiological and prognostic aspects. Retrospective study of 46 cases of cervical cancer before 35 years of age in a series of 449 cases in stages IA2 and IV. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1993;22(7):737-42.
133. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(9):2191-9.
134. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol*. 2000;78(2):97-105.
135. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;135:103-14.
136. Rose PG, Java JJ, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):208-12.

-
137. Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, Kim JH, Yoon MS, Choi JH, Yoon WS, Kim JY, Huh SJ. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10). *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):618-23.
138. Huang XB, Zhang WW, Wu SG, Sun JY, He ZY, Zhou J. Survival benefits with the addition of adjuvant hysterectomy to radiochemotherapy for treatment of stage I-II adenocarcinoma of the uterine cervix. *J Surg Oncol*. 2018;118(3):574-80.
139. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(12):1144-51.
140. Horn LC, Höhn AK, Hentschel B, Fischer U, Bilek K, Brambs CE. Prognostic relevance of low-grade versus high-grade FIGO IB1 squamous cell uterine cervical carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(2):457-62.
141. Xiao M, Yan B, Li Y, Lu J, Qiang J. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020;30(3):1405-1418.

142. Raspollini MR, Lax SF, McCluggage WG. The central role of the pathologist in the management of patients with cervical cancer: ESGO/ESTRO/ESP guidelines. *Virchows Arch.* 2018;473(1):45-54.
143. Yan W, Qiu S, Ding Y, Zhang Q, Si L, Lv S, Liu L. Prognostic value of lymphovascular space invasion in patients with early stage cervical cancer in Jilin, China: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(40):e17301.
144. Pallavi VR, Devi KU, Mukherjee G, Ramesh C, Bafna UD. Relationship between lymph node metastases and histopathological parameters in carcinoma cervix: a multivariate analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(1):78-80.
145. Grigsby PW, Massad LS, Mutch DG, Powell MA, Thaker PH, McCourt C, Hagemann A, Fuh K, Kuroki L, Schwarz JK, Markovina S, Lin AJ, Dehdashti F, Siegel BA. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival. *Gynecol Oncol.* 2020 Apr 2:S0090-8258(20)30252-3.
146. Silva DC, Gonçalves AK, Cobucci RN, Mendonça RC, Lima PH, Cavalcanti G. Immunohistochemical expression of p16, Ki-67 and p53 in cervical lesions - A systematic review. *Pathol Res Pract.* 2017;213(7):723-9.

147. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Pike MC, Oliva E, Park KJ, Soslow RA. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(2):214-26.
148. Bremer GL, Tieboschb AT, van der Putten HW, de Haan J, Arends JW. p53 tumor suppressor gene protein expression in cervical cancer: relationship to prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;63(1):55-9.
149. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, Müller-Reichert T, Neumann B, Poser I, Ellenberg J, Hyman AA, Gerlich DW. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature*. 2016;535(7611):308-12.
150. Yoshida GJ. The heterogeneity of cancer stem-like cells at the invasive front. *Cancer Cell Int*. 2017;17:23.
151. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, et al.. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(6):311-35.

152. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. . Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):235-51.
153. Wolf GT, Winter W, Bellile E, Nguyen A, Donnelly CR, McHugh JB, Thomas D, Amlani L, Rozek L, Lei YL; Head and Neck SPORE Program. Histologic pattern of invasion and epithelial-mesenchymal phenotype predict prognosis in squamous carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2018;87:29-35.
154. Annaratone L, Cascardi E, Vissio E, Sarotto I, Chmielik E, Sapino A, Berrino E, Marchiò C. The multifaceted nature of tumor microenvironment in breast carcinomas. *Pathobiology*. 2020;87(2):1-18.
155. Wang R, Shi F, Zhao L, Zhao Y, Wu G, Song QK. High expression of E-cadherin and Ki-67 associated with functional/dysfunctional phenotypes of tumor-infiltrating lymphocytes among Chinese patients with operable breast cancer. *J Int Med Res*. 2018;46(12):5219-27.
156. Ma X, Zhao X, Yan W, Yang J, Zhang H, Hui Y, Zhang S. Tumor-infiltrating lymphocytes are associated with β -catenin overexpression in breast cancer. *Cancer Biomark*. 2018;21(3):639-50.

APÊNDICE

Apêndice A - Publicação do artigo

02/06/2020 L1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) in Stage IB Cervical Cancer: Distinct Expression in Squamous Cell Carcinomas and Adenocar...

FULL TEXT LINKS



> J Clin Pathol. 2020 May 4;jcclinpath-2020-206500. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206500.
Online ahead of print.

L1 Cell Adhesion Molecule (L1CAM) in Stage IB Cervical Cancer: Distinct Expression in Squamous Cell Carcinomas and Adenocarcinomas

Joao Paulo Mancusi de Carvalho ¹, Rafael C Salim ², Filomena Marino Carvalho ³, Maria Luiza Nogueira Dias Genta ¹, Edmund Chada Baracat ¹, Jesus Paula Carvalho ¹

Affiliations

PMID: 32366597 DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206500

Abstract

Aims: L1 cell adhesion molecule (L1CAM) has been shown to be correlated with tumour progression, attributed to its possible association with epithelial-mesenchymal transition (EMT), characterised by the expression of vimentin and loss of e-cadherin. Herein, we investigate the associations between L1CAM and clinicopathological parameters, as well as the expression of vimentin and e-cadherin, in carcinomas restricted to the cervix.

Methods: The study was retrospective observational and included 45 squamous cell carcinomas (63.4%) and 26 adenocarcinomas (36.6%) submitted to primary surgical treatment. Patient age, FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) stage, tumour size and follow-up were obtained from the medical records. All the slides were revised to evaluate histological differentiation, lymphovascular space invasion, depth of infiltration, disease-free cervical wall thickness, pattern of invasion front, Silva pattern (for adenocarcinomas) and the percentage of tumour-infiltrating lymphocytes. Tissue microarrays were constructed for immunohistochemical staining for L1CAM, e-cadherin and vimentin.

Results: Adenocarcinomas were associated with lower disease-free and overall survival. L1CAM and vimentin expressions were more frequent among adenocarcinomas, although loss of e-cadherin expression was more common among squamous carcinomas. L1CAM expression was associated with larger tumours, vimentin expression and lower disease-free survival. No association was observed between the expression of either L1CAM or vimentin and loss of e-cadherin. High levels of tumour-infiltrating lymphocytes were more frequent in squamous cell carcinoma, high-grade tumours, destructive pattern at front of invasion and loss of e-cadherin expression.

Conclusions: Our results confirm the prognostic role of L1CAM in cervical carcinomas, but suggest a role for mechanisms other than EMT.

Keywords: cervix uteri; immunohistochemistry; pathology, molecular; pathology, surgical; uterine cervical neoplasms.

© Author(s) (or their employer(s)) 2020. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

LinkOut - more resources

Full Text Sources

HighWire

Research Materials

NCI CPTC Antibody Characterization Program